

FAMILIENUNTERSUCHUNG ZUM DOMINANT
VERERBTEN DIABETES DES JUGENDALTERS
(MODY)

Robert H. Mairgünther

*Diss
München
1985*

Aus der medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. N. Zöllner

Familienuntersuchung zum dominant vererbten
Diabetes des Jugendalters (MODY)

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Robert Herbert Mairgünther

aus

München

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. F.-D. Goebel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 14. November 1985

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I. Einleitung	1
1 EINTEILUNG DES DIABETES MELLITUS	1
2 GESCHICHTLICHES ZUM MODY	1
3 AUSGANGSPUNKT DER UNTERSUCHUNG	3
II. Patienten, Material und Methoden	4
1 ERMITTLUNG DER FAMILIENANGEHÖRIGEN	4
2 GEWINNUNG VON KLINISCHEN DATEN UND BLUTPROBEN	4
3 DIAGNOSEKRITERIEN FÜR DIABETES	11
4 DIAGNOSEKRITERIEN FÜR MODY	12
5 BESTIMMUNG VON INSULIN	12
6 HLA-TYPISIERUNG	12
7 HLA-KOPPLUNGSANALYSE	14
III. Ergebnisse	15
1 STAMMBAUM DER UNTERSUCHTEN FAMILIE	15
2 KLINISCHE DATEN DER MERKMALSTRÄGER	15
3 HÄUFIGKEIT VON DIABETES MELLITUS	19
4 DIABETISCHE KOMPLIKATIONEN UND SPÄTFOLGEN	20
5 BEHANDLUNGSFORMEN	27

6	AUSWERTUNG DER HLA-TYPISIERUNG	28
7	INSULINSTIMULATIONSWERTE	32
8	GENETISCHE ASPEKTE	34
9	KÖRPERGEWICHT	34

IV. Diskussion 35

1	KRANKHEITSVERLAUF UND SPÄTKOMPLIKATIONEN	35
2	ZUORDNUNG DER PROBANDEN MIT IGT	39
3	INSULINSPIEGEL	40
4	BEZIEHUNG ZUR ADIPOSITAS	42
5	VORKOMMEN VON RENALEM DIABETES	43
6	ASSOZIATION VON MODY UND HLA-MUSTER	44
7	VERERBUNG	45
8	ABSCHLUSSBETRACHTUNG	47

V. Zusammenfassung 48

VI. Literaturverzeichnis 50

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

BZ	Blutzucker
BZn	Nüchternblutzucker
BZpp	postprandialer Blutzucker
Elisa	enzyme linked immunosorbent assay
HLA	human leucocyte antigen = Histokompatibilitätsantigen
IGT	impaired glucose tolerance = gestörte Glukosetoleranz
LJ	Lebensjahr
m	männlich
mcU/ml	mikroUnits pro Milliliter
MODY	maturity-onset type diabetes in young people
NDDG	National Diabetes Data Group
OGTT	oraler Glukose-Toleranztest
w	weiblich
WHO	World Health Organization



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung

1 EINTEILUNG DES DIABETES MELLITUS

Nach internationaler Übereinkunft teilt man den Diabetes mellitus in zwei Arten ein (1):

a) Der Typ-I- oder der insulinabhängige Diabetes mellitus, früher juveniler Diabetes mellitus genannt. Er tritt vorwiegend im jüngeren Lebensalter auf und führt bei fehlender Insulinmedikation zu Ketoazidose. Für die Entstehung des Typ-I-Diabetes spielen genetische Disposition und Umweltfaktoren eine Rolle. In mehreren Untersuchungen wurde eine Assoziation des Typ-I-Diabetes zu bestimmten HLA-Typen (human leucocyte antigen = Histokompatibilitätsantigen) beschrieben.

b) Der Typ-II- oder der nicht-insulinabhängige Diabetes mellitus, früher Altersdiabetes genannt. Er beginnt vornehmlich im höheren Lebensalter, es gibt aber eine Form, die ihre Manifestation im Jugendalter hat:

1974 beschrieb Tattersall (8) diese weitere Diabetesform, die zwar im jugendlichen Alter auftritt, jedoch die metabolischen Charakteristika des Typ-II-Diabetes aufweist. Nach der englischen Bezeichnung "maturity-onset type diabetes in young people" fand das Akronym MODY in die Literatur Eingang.

Als wesentliche Merkmale dieser Diabetesform wurden der dominante Erbgang und der komplikationsarme Verlauf beschrieben.

Die vorliegende Arbeit schildert eine Familie mit MODY, der durch eine ausgeprägte Heterogenität der Symptomatik und des Verlaufs gekennzeichnet ist.

2 GESCHICHTLICHES ZUM MODY

Im Jahre 1798 bereits erschien eine der ersten Beschreibungen von mildem Diabetes bei jugendlichen Personen. Die zugrundeliegende Beobachtung stammte von J. ROLLO und er legte sie nieder in seiner Abhandlung "Cases of the diabetes mellitus" (2).

In der Vor-Insulin-Ära war schon bekannt, daß nicht alle Kinder und Jugendlichen die klassische symptomatische Diabetesmanifestation zeigten. Auch in dieser Altersgruppe wurden Fälle von schleichendem symptomarmen Verlauf angegeben (55).

Diese Patienten neigten nicht zur Entwicklung einer ketoazidotischen Stoffwechsellage; vielmehr blieb ihr Diabetes über Jahre hinaus annähernd stabil und erforderte auch, wie sich später zeigte, keine Insulinsubstitution.

1960 und 1962 befaßten sich Fajans und Conn (3, 4) mit dem Einfluß oraler Antidiabetika auf die Kohlenhydrattoleranz solcher junger Patienten mit mildem Diabetes und wiesen eine deutliche Besserung bzw. sogar Normalisierung der Stoffwechselsituation unter dem Einfluß dieser Medikamente nach. Sie stellten ferner fest, daß sich solche Patienten besonders unter den Verwandten I. Grades von Diabetikern finden ließen (3, 4, 5).

Ab 1966 wurde in verschiedenen Arbeiten wieder besonders darauf hingewiesen, daß der asymptomatische Diabetes mellitus bei Jugendlichen durch den Einsatz eines Glukosetoleranztests aufgedeckt werden kann (6, 7).

1974 untersuchte Tattersall et al. (8) drei englische Familien, bei denen etwa 50% der Familienmitglieder einen milden Diabetes mellitus vom Erwachsenenentyp aufwiesen. Das Vorkommen der Erkrankung ließ sich über fünf aufeinanderfolgende Generationen hinweg verfolgen und entsprach ganz offensichtlich einem autosomal-dominanten Erbgang. Die jüngeren Probanden waren bei Entdeckung des Diabetes unter 20 Jahre alt.

Tattersall und Fajans (9) bezeichneten diese Diabetesform als maturity-onset type diabetes in young people und prägten das Akronym MODY, das seither in die Literatur Eingang fand.

Zusätzlich zum autosomal-dominanten Vererbungsmodus und dem frühen Vorkommen bei Jugendlichen, wurden als weitere Definitionskriterien die fehlende Neigung zu ketoazidotischen Stoffwechselentgleisungen und der lange Zeit milde Verlauf der Erkrankung postuliert.

Es schien naheliegend zu glauben, bei der vorliegenden Diabetesform handle es sich um eine genetisch und klinisch eigenständige und einheitliche Krankheitsform einer Kohlenhydrat-Stoffwechselstörung.

Spätere Untersuchungen zeigten jedoch, daß auch diese Diabetesform heterogen ist und eine Reihe von Untergruppen mit durchaus verschiedenen klinischen, metabolischen und prognostischen Charakteristika aufweist (30).

3 AUSGANGSPUNKT DER UNTERSUCHUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Familie untersucht, deren Mitglieder einen offenbar dominant vererbten Diabetes mellitus aufwiesen. Im Unterschied zur Beschreibung von Tattersall kam es jedoch bei mehreren Merkmalsträgern zu diabetischen Komplikationen und Spätfolgen.

Proposita ist eine Patientin im Alter von 24 Jahren (V 5). Als Neunjährige wurde bei ihr zum ersten Mal eine Glukosurie anlässlich einer von der Mutter angeregten Untersuchung nachgewiesen.

Die Mutter war selbst, als sie 19 Jahre alt wurde, an Diabetes erkrankt. Sie hatte für die ständige Überwachung ihrer Kinder in Hinblick auf eine mögliche Diabeteserkrankung gesorgt und regelmäßig deren Urinproben untersucht.

Nach der Erstentdeckung der diabetischen Erkrankung im neunten Lebensjahr zeigten weitere Glukosetoleranztests bei der Proposita im Alter von 13, 19 und 24 Jahren pathologische Werte.

Behandlungsversuche des Kinderarztes mit oralen Antidiabetika führten bei der damals 13jährigen Patientin zu Hypoglykämien, die eine weitere derartige Medikation ausschlossen.

Bereits der Großvater der Proposita - ein Arzt und selbst Diabetiker - hatte eine Häufung dieser Erkrankung in seiner Familie beobachtet und seither die Verwandten zur Aufmerksamkeit angehalten. Dadurch sind bis heute auch Angaben zum Diabetes verstorbener Familienmitglieder verfügbar.

II. Patienten, Material und Methoden

1 ERMITTLUNG DER FAMILIENANGEHÖRIGEN

Die heute lebenden Familienmitglieder mußten mit Hilfe eines von Familienangehörigen zur Verfügung gestellten Stammbaumfragmentes ausfindig gemacht werden. Zunächst bedurfte es der Korrektur und Erweiterung der vorhandenen Ahnentafel.

Dies geschah mittels einer Fragebogenaktion an die vorhandenen Adressen von Familienangehörigen.

An zunächst acht Personen wurde das vorhandene Stammbaumfragment verschickt mit der Bitte um Ergänzung. Dabei wurde auch nach weiteren Adressen Verwandter sowie nach aktuellen Diabetesfällen und nach Angaben über Diabetes und Todesursachen von Verstorbenen gefragt.

Ferner waren Fragen zum eigenen Gesundheitszustand und nach Symptomen enthalten, die auf einen Diabetes hinwiesen.

Es wurde auch um Nennung persönlicher Daten sowie um die Angabe von Namen und Adresse des Hausarztes gebeten.

Alle auf diese Weise neu ermittelten Familienangehörigen erhielten ihrerseits die erwähnten Fragebogen.

Von den schließlich 47 angeschriebenen Personen haben 46 geantwortet.

Der ursprüngliche Stammbaum und die Fragebogen sind in den Abbildungen 1 bis 3 aufgeführt.

Die Mehrzahl der Familienmitglieder wohnte im schwäbisch-württembergischen Raum, sodaß eine persönliche Kontaktaufnahme mit den Probanden und die geplanten Untersuchungen direkt am Ort nicht von uns selbst durchgeführt werden konnten.

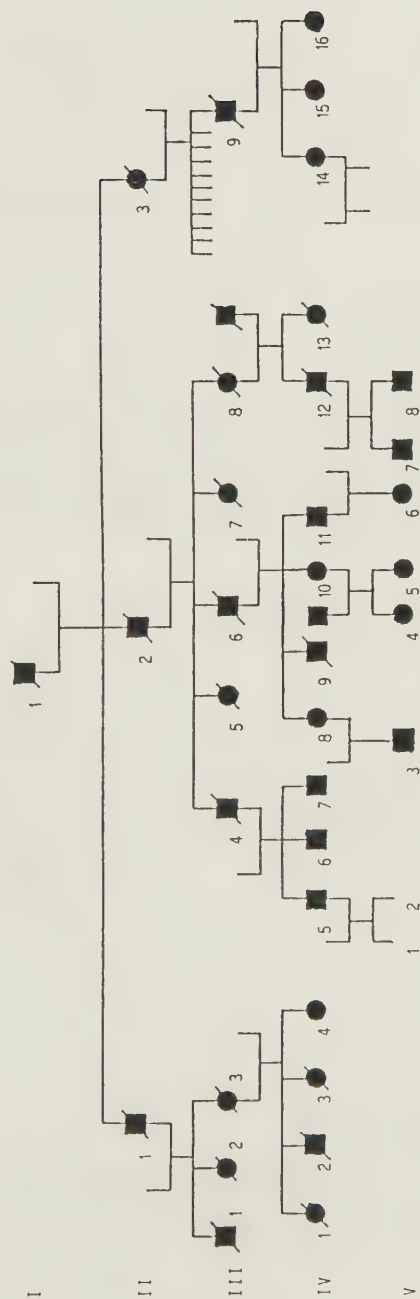
2 GEWINNUNG VON KLINISCHEN DATEN UND BLUTPROBEN

Mit Unterstützung der ermittelten Hausärzte sollten die notwendigen anamnestischen Daten sowie allgemeine Meßparameter gesammelt und weitere Untersuchungen und Tests durchgeführt werden. Bestandteil war auch die Gewinnung von Blutproben.

Dazu wurden in weiteren Schreiben die Probanden gebeten, einen Untersuchungstermin bei ihrem Hausarzt zu vereinbaren. Gleichzeitig wurden die Hausärzte um Unterstützung ersucht. Sie erhielten einen Fragebogen mit anamnestischen und klinischen Fragen. (s. Abbildungen 4 und 5)

Folgende klinische Meß- und Laborwerte sollten erhoben werden: Größe, Gewicht, Blutdruck, OGTT-Werte nach Gabe von 100g Glukose im Untersuchungsintervall von 0min, 30min, 60min, 120min, Glukose- und Eiweißausscheidung im 24-Stunden-Urin, Serum-Cholesterin und Serumtriglyzeride, Kreatinin und EKG-Befund.

Abbildung 1
Ausgangsstammbaum - Familie B.



Fragebogen

A n l a g e 2

für:

- Haben Sie Diabetes (Zuckerkrankheit)? ja/nein

wenn ja:

- seit wann?

- von wem diagnostiziert?

..... (Anschrift)

- welche Behandlung? a) nur Diät ja/nein

b) Diät und Tabletten ja/nein

c) Diät und Insulin ja/nein

- fand sich früher oder findet sich heute
gelegentlich Zucker im Urin? ja/nein

Falls Sie verheiratet sind: Angaben Ihres Ehepartners

- Haben Sie Diabetes (Zuckerkrankheit)? ja/nein

wenn ja:

- seit wann?

- von wem diagnostiziert?

..... (Anschrift)

- welche Behandlung? a) nur Diät ja/nein

b) Diät und Tabletten ja/nein

c) Diät und Insulin ja/nein

- fand sich früher oder findet sich heute
gelegentlich Zucker im Urin? ja/neinKönnen Sie Angaben über Diabetes und dessen Schwere
(Behandlung mit Diät oder Insulin) bei VERSTORBENEN
Verwandten machen?

wer? Schwere: Todesursache: wo gestorben:

.....

.....

.....

.....

Falls Sie Kinder haben:

Gibt es einen Fall von Diabetes? ja/nein

Falls Sie verheiratet sind:

Wissen Sie von Diabetesfällen in der Familie Ihres
Ehepartners und seiner Vorfahren?

ja/nein

Fragebogen

A n l a g e 3

Für: _____

Mein Hausarzt: _____

Name:

Straße:

Ort:

Frühere Ärzte:

Name:

Straße:

Ort:

Falls Sie verheiratet sind:

der Hausarzt des Ehepartners: der Vorname des Ehepartners

Name:

Straße: bei Frauen: der Mädchenname

Ort:

Frühere Ärzte:

Name:

Straße:

Ort:

Ihr Geburtsdatum:

Falls Sie verheiratet sind:

das Geburtsdatum Ihres Ehepartners:

Falls Sie Kinder haben:

Name(n):

Geb. Datum:

(Kinder) Arzt:

Straße:

Ort:

PS. Haben wir Ihren Namen und Ihre Anschrift korrekt
geschrieben?Bitte benutzen Sie für die Rückantwort den beiliegenden,
durch Stempel bereits freigemachten Briefumschlag

Zum Versenden der für die Bestimmung von HLA und Insulin erforderlichen Blutproben, die in München ausgewertet werden sollten, lagen präparierte Röhrchen bei.

Von 74 angeschriebenen Probanden kamen der Bitte, sich untersuchen zu lassen 52 nach. Zwei lehnten eine Untersuchung ab; eine Probandin aus Gründen einer Gravidität.

Aus der Reihe der 54 angesprochenen Ärzte unterstützten uns 50. Ein Arzt war aus technischen Gründen nicht in der Lage, unserer Bitte zu entsprechen.

Die Fragebogen für die Hausärzte finden sich in den Abbildungen 4 und 5.

Zur Bestimmung der Insulinsekretion wurden Serum-Proben der Probanden zum Zeitpunkt 0 und 60 min. während eines OGTT von den Hausärzten angefordert. Ferner wurden Röhrchen mit heparinisiertem Vollblut zur HLA-Typisierung an uns geschickt.

Die HLA-Genotypen fünf verstorbener Personen der Generation II und III wurden aus den HLA-Typen von Nachkommen abgeleitet.

Bei den Probanden im Kleinkindalter verzichteten wir auf eine OGTT; es waren zehn. Stattdessen wurde deren Urin mit Teststreifen untersucht.

Insgesamt lagen uns von den etwa 60 ärztlich erfaßten Probanden 38 brauchbare OGTT-Werte, 50 brauchbare HLA-Blutproben und 29 brauchbare Blutproben für die Insulinbestimmung vor.

Ärztl. Fragebogen

Fragebogen zum MODY - Diabetes

Name:

Geb. Datum:

Anamnese

Frühere Krankheiten:

Diabetes ja/nein, seit wann bekannt?

Wie wurde der Diabetes entdeckt?

Auftreten des Diabetes: plötzlich, allmählich, asymptomatisch
Diabetes in der Familie bekannt?

Bei wem?

Wann aufgetreten, wie behandelt, Spätfolgen bekannt?

Geburtsgewicht evtl. vorhandener Kinder:

Hypertonie ja/nein?

Befunde

Größe: cm

Gewicht: kg

RR: mmHg

Werte der Blutzuckerbestimmungen im letzten Jahr, evtl. OGTT

..... mg%

Glukoseausscheidung im 24-Std.-Urin: g

Eiweißausscheidung im 24-Std.Urin: g

Kreatinin: mg%

Cholesterin: mg%

Triglyceride: mg%

EKG-Befund:

.....

Ärztl. Fragebogen

Fragebogen zum MODY - Diabetes, Blatt 2

Name:

Geb. Datum:

Zeichen für diabetische Polyneuropathie?

.....

Zeichen für arterielle Durchblutungsstörung?

.....

Augenärztlicher Befund:

.....

.....

Diagnosen:

.....

.....

.....

Bisherige Therapie:

1. nur Diät?

2. orale Antidiabetika? Seit wann, welche?

3. Insulin? Seit wann, welche Dosis?

Sonstige Therapie (z.B. Digitalis, Antihypertensiva usw.):

.....

.....

3 DIAGNOSEKRITERIEN FÜR DIABETES

Die Diagnosestellung eines Diabetes erfolgte nach den Richtlinien der National Diabetes Data Group, welche von der WHO anerkannt wurden (1, 10, 11).

Demnach besteht Diabetes bei nichtschwangeren Erwachsenen:

a) beim Vorhandensein der klassischen Diabetessymptome (Polyurie, Polydipsie, Glukosurie) und eindeutiger Hyperglykämie,

b) in Fällen einer Glukosekonzentration im Nüchternplasma von größer oder gleich 140 mg/dl ¹⁾ bei mehr als einer Gelegenheit,

c) wenn die Glukosekonzentration im Nüchternplasma zwar kleiner als 140 mg/dl ist, beim OGTT aber erhöhte Plasmaglukose-Werte auftreten, nämlich größer oder gleich 200 mg/dl ²⁾ zum Zeitpunkt 120 min. nach Glukosegabe und zu irgendeinem anderen Zeitpunkt während der zweistündigen Kontrollzeit.

Bei Kindern gelten andere Werte (1):

a) Ein Zufalls-Plasmaglukosewert von größer 200 mg/dl ²⁾ im Verein mit den klassischen Diabetessymptomen.

b) Eine Glukosekonzentration im Nüchternplasma von mehr als 140 mg/dl ¹⁾ und einem 2-Stunden-OGTT-Wert von größer oder gleich 200 mg/dl ²⁾ und einem weiteren OGTT-Wert innerhalb der zwei Stunden von größer oder gleich 200 mg/dl.

Die vorstehenden Werte für den oralen Glukose-Toleranztest (OGTT) beziehen sich auf eine Glukosebelastung von 75 g bei Erwachsenen; bei Kindern auf 1,75 g pro kg Idealgewicht. Bei der vorliegenden Untersuchung wurden entsprechend dem deutschen Standard 100 g Glukose verabreicht. Signifikante Unterschiede in den Ergebnissen ergibt die höhere Dosis von 100 g im Vergleich zu der von 75 g nicht (1).

Die Glukosewerte gelten für venöses Plasma.

¹⁾ entspricht 120 mg/dl im venösen Blut
und 120 mg/dl im Kapillarblut
²⁾ entspricht 180 mg/dl im venösen Blut
und 200 mg/dl im Kapillarblut

4 DIAGNOSEKRITERIEN FÜR MODY

Die Klassifizierung eines Diabetes als MODY geschah auf der Grundlage der Definition von Tattersall et al. aus dem Jahre 1975 (9), wonach die Krankheit autosomal-dominant vererbt wird, einen milden Verlauf besitzt und mindestens zwei Jahre lang ohne Insulin behandelbar sein muß. Außerdem soll der MODY vor dem 25. Lebensjahr aufgetreten sein.

Die Freiheit von Spätkomplikationen sahen wir nicht als zwingende Voraussetzung für die Zuordnung eines Diabetes zur MODY-Gruppe an.

5 BESTIMMUNG VON INSULIN

Die Plasma-Insulinbestimmung erfolgte nach einem enzymimmunologischen Testverfahren, das dem "Elisa"-Prinzip (enzyme linked immunosorbent assay) folgt. (Enzymun-Test^(*) Insulin, Boehringer Mannheim)

Dabei binden wandfixierte Insulin-Antikörper Insulin des Probe-Serums. Freigebliebene Bindungsstellen der Antikörper werden im folgenden durch markiertes Insulin besetzt und eingefärbt. Die Tiefe der Färbung ist dann indirekt proportional der Serum-Insulin-Konzentration.

6 HLA-TYPISIERUNG

Die HLA-Typisierung erfolgte im Labor für Immungenetik der Kinderpoliklinik der Universität München (Leitung: Prof. Dr. med. E. D. Albert).

Die HLA-Region (HLA = human leucocyte antigen) stellt die Haupt-Histokompatibilitäts-Region des Menschen dar. Lokalisiert auf dem kurzen Arm des Chromosoms Nr. 6 (siehe Abb. 6) ist sie im menschlichen Organismus für die Immunantwort durch zellständige Antigene verantwortlich. Fünf benachbarte Genorte (HLA-A, -C, -B, -D, -DR) kodieren bis zu 81 heute bekannte HLA-Determinanten (13), also Antigene. Dabei ist HLA-A mit 17, HLA-B mit 34, HLA-C mit 8, HLA-D mit 12 und HLA-DR mit 10 Genvarianten (Allelen) beteiligt.

Bei jedem Menschen können - entsprechend einem diploiden Chromosomensatz - zehn HLA-Antigene vorkommen; sie finden sich in den Oberflächenmembranen aller kernhaltigen Zellen (14).

Eine positive bzw. negative Assoziation von HLA-Antigenen (DR 4, DR 3, Bw 62, B 8, Cw 3 bzw. DR 2, B 7) mit dem Typ-I-Diabetes wurde von mehreren Autoren (14, 19, 20, 21) aufgezeigt und bestimmt nach HEPP (12) die Anfälligkeit der B-Zellen des Pankreas für Autoimmunvorgänge und virale Infektionen.

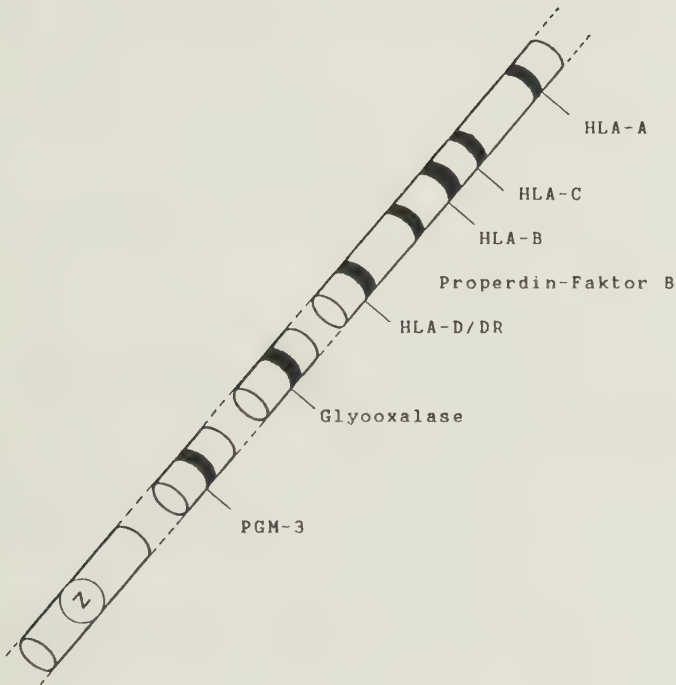


Abbildung 6

Der kurze Arm des menschlichen Chromosoms Nr. 6

Relative Entfernungen der Genorte in Prozent:

Glyoxalase - HLA-D/DR : 7%

HLA-D/DR - HLA-B: 0,8%

HLA-B - HLA-C: 0,2%

HLA-C - HLA-A: 0,6%

Z = Zentromer

PGM-3 = Phosphoglukomutase 3

Beim Typ-II-Diabetes besteht eine derartige Assoziation dagegen nicht (22).

Wegen des Auftretens des MODY im jugendlichen Alter und seiner dominanten Vererbung wurde vielfach versucht, eine Assoziation von MODY und HLA nachzuweisen (51, 52, 53). Deswegen erfolgte auch in der vorliegenden Arbeit eine HLA-Typisierung der Probanden.

Zur Bestimmung der HLA-A, -B, -C und -DR Antigene fanden standardisierte Methoden Verwendung, die von TERASAKI und McCELLAND im Jahre 1964 beschrieben wurden (15).

In Nylon-Faser-Säulen wurde eine mit B-Lymphozyten angereicherte Lymphozyten-Suspension hergestellt. Die angewandte Technik folgt einer Beschreibung in der Arbeit von WERNER aus dem Jahre 1977 (16).

7 HLA-KOPPLUNGSANALYSE

Zur Klärung einer möglichen Verbindung zwischen bestimmten Typen von Histokompatibilitätsantigenen (HLA) und MODY-Diabetes wurden entsprechend einem Programm von LAMM et al. (23) sogenannte lod scores berechnet.

Als lod score wird die Quote für die Lagewahrscheinlichkeit eines Gens an einem bestimmten Genort bezeichnet; es ermöglicht auch eine Aussage, ob zwei Genorte mit gewisser Wahrscheinlichkeit gekoppelt sind oder nicht.

Für diesen Zweck wurde der Stammbaum in sechs Bestandteile mit je einer Familie von diabetespositiven Eltern und deren Nachkommen aufgeteilt und jede der sechs Teilfamilien getrennt mittels der lod scores analysiert. Abschließend wurden die lod scores der sechs Einzelfamilien addiert.

Es wurden lod scores für einen Standardsatz von Rekombinationsraten Theta gleich 0,05; 0,10; 0,15; 0,20; 0,25; 0,30; 0,35 und 0,40 berechnet, wobei die Tabellen von RACE und SANGER (24) als Grundlage dienten.

III. Ergebnisse

1 STAMMBAUM DER UNTERSUCHTEN FAMILIE

Aus den Einzelinformationen, die von den Familienmitgliedern stammten, konnte das anfängliche Stammbaumfragment korrigiert und komplettiert werden, bis schließlich die in Abb. 7 dargestellte, sehr umfangreiche Ahnentafel der Familie B. vorlag.

Zu ihrem Zustandekommen waren Nachforschungen über mehr als 120 Personen angestellt worden.

Der abgebildete Stammbaum enthält folgende Angaben über die einzelnen Mitglieder der Familie:

- Vorkommen von Diabetes mellitus oder von gestörter Glukosetoleranz
- Alter bei Diagnosestellung des Diabetes mellitus
- Ausschluß einer gestörten Glukosetoleranz
- Lebens- bzw. Sterbealter
- Kennzeichnung von Personen, die nicht untersucht werden konnten und über welche auch keine Angaben verfügbar waren

Die Angaben stammen aus der Auswertung der ärztlichen Fragebogen und bei bereits vor längerer Zeit verstorbenen Familienmitgliedern von überlieferten Mitteilungen über deren Gesundheitszustand.

So liegen für 70 Personen Werte eines OGTT vor bzw. Angaben über einen bestehenden Diabetes. Die Zahl der auf dieser Grundlage ermittelten Diabetiker beträgt 25; fünf Personen wiesen eine gestörte Glukosetoleranz auf.

2 KLINISCHE DATEN DER MERKMALSTRÄGER

Ergänzend zur Übersicht durch den Stammbaum, folgt eine Aufstellung der Familienmitglieder mit jeweils einer kurzen Beschreibung:

I, 1

Geboren 1804. Verstarb mit 62 Jahren. Nach Angaben aus dem Familienstammbuch seit etwa dem 50. Lebensjahr Diabetes bekannt.

II, 1

Geboren 1835. Verstarb mit 73 Jahren. Litt an Katarakt. Nach Angaben aus dem Familienstammbuch seit dem 40. Lebensjahr Diabetes bekannt.

II, 2

Geboren 1837. Diabetische Gangrän eines Beines. Verstarb mit 58 Jahren postoperativ nach der Amputation.

II, 3

Geboren 1842. Verstarb mit 62 Jahren im Koma diabeticum.

III, 3

Geboren 1866. Verstarb mit 70 Jahren an Nierenversagen und Koma diabeticum. Diabetes seit dem 60. Lebensjahr bekannt.

III, 6

Geboren 1880. Größe 180 cm, Gewicht 78 kg. Seit dem 23. Lebensjahr Diabetes bekannt; anfangs nur Diät. Spritzte als Arzt ab 1924 Insulin, war aber wahrscheinlich nicht insulinpflichtig. Verstarb mit 74 Jahren an Herzversagen.

III, 7

Geboren 1881. Verstarb mit 90 Jahren. Leichter Altersdiabetes ohne Spätfolgen bekannt.

III, 8

Geboren 1883. Ab dem 60. Lebensjahr Diabetes bekannt, der nur mit Diät behandelt wurde. Erblindete mit 70 Jahren, verstarb mit 80 Jahren an Nierenversagen.

III, 9

Geboren 1884. Seit dem 50. Lebensjahr Diabetes bekannt. Verstarb mit 72 Jahren.

III, 10

Geboren 1877. Diabetes seit dem 30. Lebensjahr bekannt. Hielt nur Diät; verstarb mit 45 Jahren.

III, 11

Geboren 1873. Milder Diabetes; ca. 15 Jahre vor dem Tod festgestellt. Hielt nur Diät; verstarb mit 65 Jahren.

III, 12

Geboren 1874. Seit dem 18. Lebensjahr leichter Diabetes bekannt. Verstarb mit 72 Jahren.

III, 13

Geboren 1875. Seit dem 35. Lebensjahr Diabetes bekannt. Verstarb mit 56 Jahren.

III, 16

Geboren 1880. Diabetes seit ca. 1905, spritzte ab 1926 Insulin, verstarb mit 55 Jahren.

IV, 1

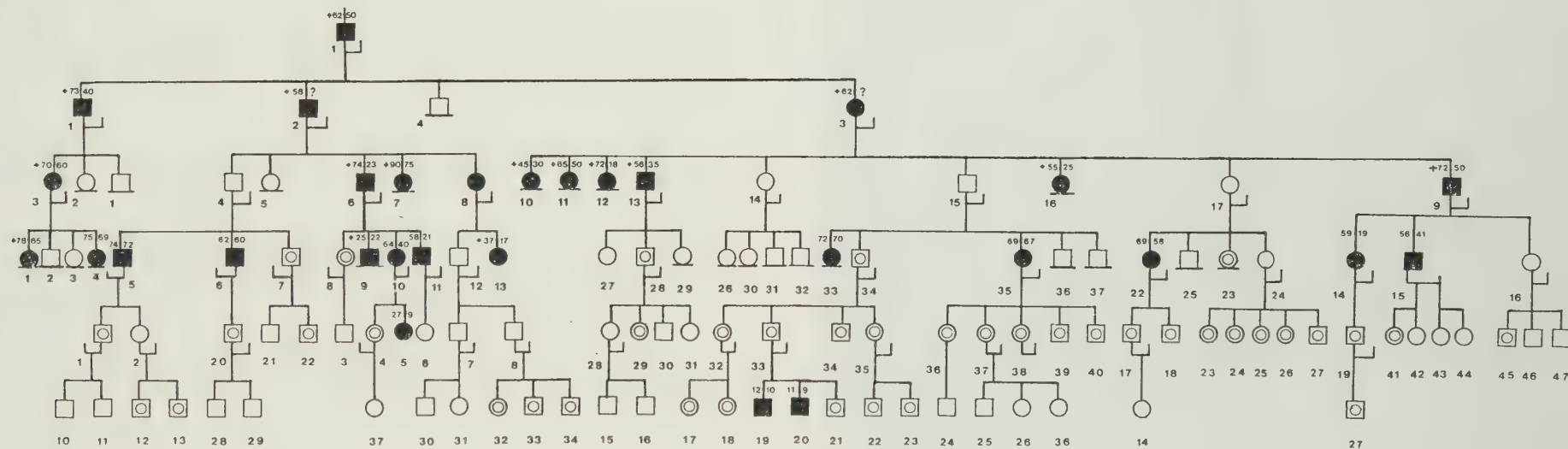
Geboren 1896. Seit dem 65. Lebensjahr schwerer Diabetes bekannt. Lehnte orale Antidiabetika und Insulin ab. Gangrän, Nierenversagen. Verstarb mit 78 Jahren im Koma diabeticum.

IV, 4

Geboren 1903. Größe 168 cm, Gewicht 54 kg. Seit 1978 Diabetes bekannt. Hielt nur Diät; keine Spätfolgen.

Abbildung 7

Kompletter Stammbaum der Familie B.



- ♀ ♂
- ■ = Diabetes oder gestörte Glukosetoleranz
- ⊙ □ = untersucht, keine gestörte Glukosetoleranz
- □ = nicht untersucht, keine Angaben
- + 55 | 25 58 | 21 = H. Zahl: Lebens- bzw. Sterbealter
re. Zahl: Alter bei Diagnosestellung

IV, 5

Geboren 1909. Bisher kein Diabetes bekannt. Werte des OGTT bei unserer Untersuchung: 0 min. 88 mg/dl, 30 min. 200 mg/dl, 60 min. 205 mg/dl, 90 min. 201 mg/dl, 120 min. 160 mg/dl. Proteinurie (0,5 - 1,0 g/24 Std.), normales Serumkreatinin.

IV, 6

Geboren 1921. Größe 168 cm, Gewicht 78 kg; OGTT: 0 min. 95 mg/dl, 30 min 198 mg/dl, 60 min. 201 mg/dl. Keine Spätfolgen.

IV, 9

Geboren 1916. Im 22. Lebensjahr anlässlich der Musterung Glukosurie festgestellt. Milde Verlaufsform eines Diabetes. Hielt nur Diät. Wurde zum Militär eingezogen, mit 25 Jahren gefallen.

IV, 10

Geboren 1919. Größe 168 cm, Gewicht 67 kg. Seit dem 26 Lebensjahr Diabetes bekannt. Hielt anfangs nur Diät. Seit 1970 orale Antidiabetika. Diabetische Retinopathie Grad II.

IV, 11

Geboren 1925. Größe 181 cm, Gewicht 77,5 kg. Seit dem 21. Lebensjahr Diabetes bekannt. Begann ein Jahr nach Auftreten der Erkrankung (1947) Insulin zu spritzen (36 und 28 Einheiten). Keine Spätfolgen; Fundus und Nierenfunktion normal.

IV, 13

Geboren 1910. Mit 17 Jahren Auftreten eines Diabetes mit klassischen Symptomen. Spritzte von Anfang an Insulin. Gangrän; verstarb mit 37 Jahren im Koma diabeticum.

IV, 14

Geboren 1924. Größe 160 cm, Gewicht 58 kg. Seit dem 19. Lebensjahr Diabetes bekannt. Anfangs nur Diät; seit ca. 1970 Sulfonylharnstoff-Therapie. Postprandiale Blutzuckerwerte bei täglicher Einnahme von 0,5 g Glymidin bis maximal 180 mg/dl. Keine Spätfolgen.

IV, 15

Geboren 1927. Milder Diabetes seit 1968 bekannt. Nimmt orale Antidiabetika.

IV, 22

Geboren 1914. Größe 150 cm, Gewicht 58 kg. Seit 1972 Diabetes bekannt. Hält nur Diät. Höchster postprandialer Blutzucker in den letzten Jahren 165 mg/dl. Arterielle Verschlusskrankheit, Stadium IIb nach Fontaine.

IV, 33

Geboren 1911. Größe 168 cm, Gewicht 65 kg. OGTT: 0 min. 97 mg/dl, 30 min. 192 mg/dl, 60 min. 171 mg/dl, 90 min. 157 mg/dl, 120 min. 144 mg/dl. Keine Spätfolgen.

IV, 35

Geboren 1914. Größe 175 cm, Gewicht 75 kg. OGTT: 0 min. 105 mg/dl, 30 min. 146 mg/dl, 60 min. 241 mg/dl, 90 min. 205 mg/dl, 120 min. 196 mg/dl. Fundus und Nierenfunktion normal.

V, 5

Proposita, geboren 1956. Größe 173 cm, Gewicht 53,5 kg. Seit dem neunten Lebensjahr Glukosurie bekannt. OGTT: 0 min. 92 mg/dl, 30 min. 155 mg/dl, 60 min. 207 mg/dl, 90 min. 216 mg/dl, 120 min. 214 mg/dl. Klinisch keine Spätfolgen.

VI, 19

Geboren 1970. Seit 1980 Diabetes bekannt. Bisher milde Verlaufsform. Spritzt fünf und drei Einheiten eines Intermediärinsulins.

VI, 20

Geboren 1972. Größe 147 cm, Gewicht 34,2 kg. OGTT: 0 min. 139 mg/dl, 30 min. 233 mg/dl, 60 min. 128 mg/dl, 120 min. 102 mg/dl.

Mit einem Zwei-Stunden-Wert von 137 bzw. 135 mg/dl Glukose im Kapillarblut waren bei den Familienmitgliedern V, 37 und V, 17 die Kriterien von WHO und NDDG (11, 1) für das Vorliegen einer gestörten Glukosetoleranz nicht erfüllt; die Werte lagen aber im Grenzbereich des Normalen (17).

Das Familienmitglied V, 43 konnte sich nicht entschließen, einen OGTT durchführen zu lassen. Nach eigenen Angaben sei bereits im Alter von 15 Jahren gelegentlich Glukose im Urin festgestellt worden.

3 HÄUFIGKEIT VON DIABETES MELLITUS

Ausgehend von der 25jährigen Proposita (V, 5) mit MODY-Diabetes, wurden der abgebildete Stammbaum ermittelt und über 120 Mitglieder anamnestische und klinische Daten gesammelt.

Von 70 Probanden lagen OGTT-Werte oder Angaben über einen manifesten Diabetes vor.

Auf dieser Basis konnte bei 25 Personen ein Diabetes mellitus festgestellt werden; fünf wiesen eine gestörte Glukosetoleranz (IGT = impaired glucose tolerance) auf.

16 von ihnen waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung über 40 Jahre alt.

Es muß hierbei aber daran gedacht werden, daß die Erkrankung schon lange Zeit vorher bestanden haben könnte, aber unentdeckt geblieben war.

Bei 11 der Untersuchten lag das Alter bei Diagnosestellung unter 30 Jahren.

Das Lebensalter, in dem sich die Zuckerkrankheit bei den jugendlichen Diabetikern manifestierte, reicht von neun bis 26 Jahren.

Mittleres Manifestationsalter in dieser Diabetikergruppe ist bei beiden Geschlechtern 19,0 Jahre.

Nur eine Probandin, die von Beginn ihrer Erkrankung insulinpflichtig war, könnte als Typ-I-Diabetikerin gelten; dabei kann jedoch nicht sicher entschieden werden, ob nicht eventuell eine besonders schwere Verlaufsform eines MODY-Diabetes vorlag.

Die Geschlechtsverteilung Männer : Frauen unter den 25 Diabetikern zeigt ein Verhältnis von 1 : 1,5.

Bei drei Personen wurde durch die im Rahmen dieser Arbeit veranlaßten Untersuchungen eine gestörte Glukosetoleranz oder ein Diabetes mellitus neu entdeckt.

Tabelle 1 zeigt alle ermittelten OGTT-Werte zusammen mit Geburtsjahr, Größe, Gewicht und Insulinspiegel der Probanden.

4 DIABETISCHE KOMPLIKATIONEN UND SPÄTFOLGEN

Über diabetestypische Komplikationen und Spätfolgen bei den 25 Familienmitgliedern mit Diabetes mellitus gibt Tabelle 2 Auskunft.

Es fanden sich dabei Retinopathie, Nephropathie, Makroangiopathie und Koma diabeticum.

Von 36% der Diabetiker waren keine Angaben zu erhalten. Bei 40% traten keine Spätfolgen auf.

Fälle von Koma gab es bei den 25 Diabetikern zweimal, diabetische Retinopathie ebenfalls zweimal, Nephropathie einmal und Makroangiopathie dreimal.

Eine Gesamtübersicht über alle Diabetiker und Probanden mit gestörter Glukosetoleranz bietet Tabelle 3. Sie gibt Aufschluß über das Alter der Patienten bei Diagnosestellung und läßt erkennen, wie lange ein Diabetes besteht oder bestand. Ferner wird die Art der Behandlung aufgeführt und angegeben, ob und welche diabetischen Spätfolgen aufgetreten sind. Schließlich wird auf die Geschlechtszugehörigkeit und die MODY-Kriterien (9) eingegangen.

Tabelle 1

Nr.	Geb. Jahr	Gew. (kg)	Größe (cm)	Blutzucker bei OGTT (mg/dl)					Insulin (mcU/ml)	
				0 min.	30 min.	60 min.	90 min.	120 min.	0 min.	60 min.
IV, 4 *	1903	54	168	--	--	--	--	--	--	--
IV, 5 **	1909	--	--	88	200	205	201	160	12	78
IV, 6 **	1921	78	168	95	198	201	(Diät)		28	18
IV, 7	1925	68	168	56	142	127	99	120	--	--
IV, 8 *	1912	63	165	82	144	112	133	125	28	70
IV, 10 *	1919	67	168	--	--	--	--	--	--	--
IV, 11 *	1925	78	181	(BZpp: 162-186)				(Insulin)	--	---
IV, 14 *	1924	58	160	(BZn: 100-130; BZpp: 140-180)				(Diät und Tabletten)	--	--
IV, 16	1931	--	--	--	--	--	--	--	20	27
IV, 22 *	1914	58	150	(BZ: 110-145)				(Diät)	--	--
IV, 23	1919	65	168	91	--	107	77	64	--	--
IV, 28	1912	73	182	--	--	--	--	--	9	19
IV, 33 **	1911	65	168	97	192	171	157	144	5	15
IV, 34	1912	80	174	77	(129	177	145	118	3	51
					(mit	50 g	Glukose	)		
IV, 35 **	1916	75	175	105	146	241	205	196	6	31
V, 1	1941	71	174	78	133	100	83	80	7	21
V, 4	--	--	--	--	--	--	--	--	23	36
V, 7	1937	77	176	---	--	--	--	--	--	--
V, 8	1939	79	181	--	--	--	--	--	28	17
V, 17	1942	80	175	112	195	122	127	125	--	--
V, 18	1944	100	180	90	185	100	100	105		
V, 19	1955	77	184	67	157	166	100	98	16	43

* = Diabetes ** = gestörte Glukosetoleranz

Forts. Tabelle 1

Nr.	Geb. Jahr	Gew. (kg)	Größe (cm)	Blutzucker bei OGTT (mg/dl)					Insulin (mcU/ml)	
				0 min.	30 min.	60 min.	90 min.	120 min.	0 min.	60 min.
V, 22	1961	74	174	83	155	107	111	116	17	51
V, 23	1959	52	170	71	151	162	120	75	7	55
V, 24	1960	57	164	71	161	132	104	130	21	85
V, 25	--	--	--	--	--	--	--	--	15	24
V, 26	1964	52	162	64	94	83	83	98	--	--
V, 27	1965	57	173	71	109	58	90	88	9	7
V, 29	1950	62	170	85	154	120	80	101	15	24
V, 30	1946	74	185	68	--	87	--	96	29	46
V, 32	1939	49	159	81	114	105	78	84	9	40
V, 33	1940	62	176	74	159	73	101	121	9	29
V, 34	1941	--	--	55	128	55	64	58	--	--
V, 35	1943	47	158	90	110	75	90	90	14	21
V, 36	1949	60	165	80	105	105	105	95	17	38
V, 37	1951	67	171	90	145	136	91	137	26	52
V, 38	1953	52	165	57	107	59	84	71	--	--
V, 39	1955	74	183	80	--	146	--	134	--	--
V, 40	1955	77	178	76	98	90	70	90	--	--
V, 45	1956	64	182	69	80	76	87	73	--	--
V, 46	1962	62	181	--	--	--	--	--	--	--
V, 47	1963	62	171	--	--	--	--	--	--	--
VI, 3	1942	76	168	110	150	175	165	145	15	40
VI, 12	1976	17	106 (BZ: 67)	--	--	--	--	--	--	--
VI, 13	1980	13	86 (BZ: 42)	--	--	--	--	--	--	--
VI, 15	1975	19	116	--	--	--	--	--	--	--

Forts. Tabelle 1

Nr.	Geb. Jahr	Gew. (kg)	Größe (cm)	Blutzucker bei OGTT (mg/dl)					Insulin (mcU/ml)	
				0 min.	30 min.	60 min.	90 min.	120 min.	0 min.	60 min.
VI, 16	1978	17	106	--	--	--	--	--	--	--
VI, 17	1965	51	160	76	106	94	108	101	3	7
VI, 18	1968	45	152	83	101	102	89	71	7	25
VI, 19 *	1970	33	149	--	--	--	--	--	--	--
VI, 20 **	1972	34	147	139	233	128	102	--	--	--
VI, 21	1978	15	107 (BZ: 97)	--	--	--	--	--	--	--
VI, 22	1971	35	154	90	(85 (mit	70 50 g	90 Glukose	70	19	27
VI, 23	1974	38	138	90	(85 (mit	100 50 g	85 Glukose	70	22	34
VI, 27	1979	13	95	--	--	--	--	--	--	--
VI, 30	1969	55	166	--	--	--	--	--	--	--
VI, 32	1964	53	165	100	138	112	84	105	--	--
VI, 33	1966	61	193	35	104	114	94	95	--	--
VI, 34	1968	50	167	91	164	80	100	60	--	--

* = Diabetes ** = gestörte Glukosetoleranz

Tabelle 2

Diabetische Komplikationen und Spätfolgen bei 25
Familienmitgliedern mit Diabetes mellitus

Roma diabeticum	2	(IV 1, IV 13)
diabetische Retinopathie	2	(III 8, IV 10)
Nephropathie	1	(III 8)
Makroangiopathie	3	(II 2, IV 1, IV 22)
keine Spätfolgen	16	
keine Angaben	3	

Tabelle 3

Gesamtübersicht über alle Diabetiker des Stammbaumes B.
sowie über Angehörige mit gestörter Glukosetoleranz (IGT)

Nr.	Diag. Alter	Diab. Dauer	Behandlung	Spätfolgen	Ge- schl. Vererb.	domin. vor 25. Lj entdeckt	25. Lj Insulin od. keine Komplik.
I, 1	50	12	?	keine	m	?	- + +
II, 1	40	33	?	keine	m	+	- + +
II, 2	>40	Tod mit 58	?	Gangrän e. Beines	m	+	? + -
II, 3	>40	Tod mit 62	?	tödl. Koma diabetic.	w	+	? + -
III, 3	60	10	Diät	Nierenvers. u. tödl. Koma mit 70 J.	w	+	- + -
III, 6	23	51	Diät; ab 44. Lj Ins.	keine	m	+	+ + +
III, 7	75	15	Diät	keine	w	+	- + +
III, 8	60	20	Diät	Erbblindung nach 10 J, tödl. Nieren- vers. nach 20 J Diabet. mit 80 J	w	+	- + -

Forts. Tabelle 3

Nr.	Diag. Alter	Diab. Dauer	Behandlung	Spätfolgen	Ge- schl.	domin. Vererb.	vor 25. LJ entdeckt	2J. ohne milde Insulin od. keine Komplik.
III, 9	50	22	Diät	keine	m	+	-	+
III, 10	30	15	Diät	keine	w	+	-	+
III, 11	50	15	Diät	keine	w	+	-	+
III, 12	18	54	Diät	keine	w	+	+	+
III, 13	35	21	Diät	keine	m	+	-	+
III, 16	25	30	ab 46. LJ Insulin	keine	w	+	+	+
IV, 1	65	13	Medikam. abgelehnt	Nierenvers. u. tödl. Koma diab. m. 78 J	w	+	-	-
IV, 4	75	6	Diät	keine	w	+	-	+
IV, 5 (IGT)	72	2	keine	Proteinurie	m	(+)	-	-
IV, 6 (IGT)	60	2	keine	keine	m	(+)	-	+
IV, 9	22	3	Diät (milder Diabetes)	keine (im Krieg gefallen)	m	+	+	+
IV, 10	26	38	seit 51. LJ orale An- tidiaabet.	diab. Retino- pathie II	w	+	-	-

Forts. Tabelle 3

Nr.	Diag. Alter	Diab. Dau- er	Behandlung	Spätfolgen	Ge- schl.	domin. Vererb.	vor 25. Lj	ohne Insulin od. keine Komplik.	
IV, 11	21	37	Insulin (immer) (36+28E)	keine	m	+	+	-	+
IV, 13	17	20	Insulin (immer)	Gangr. u. tödl. Koma m. 37 J.	w	+	+	-	-
IV, 14	19	40	Sulfonyl. seit 46. Lj	keine	w	+	+	+	+
IV, 15	41	15	orale Antidiab.	keine	m	+	-	+	+
IV, 22	58	11	Diät	arter. Ver- schlußkr. IIb	w	(+)	-	+	-
IV, 33(IGT)	70	2	keine	keine	w	(+)	-	+	+
IV, 35(IGT)	67	2	keine	keine	w	(+)	-	+	+
V, 5	9	18	Diät	keine	w	+	+	+	+
VI, 19	10	2	Intermed. insulin (5+3 E)	keine	m	?	+	-	+
VI, 20(IGT)	9	2	keine	keine	m	?	+	+	+

m = männlich	- = nichtzutreffend	IGT = gestörte Glukosetoleranz
w = weiblich	+ = zutreffend	

m = männlich
w = weiblich
+ = nicht zutreffend
- = zutreffend

IGT = gestörte Glukosetoleranz

5 BEHANDLUNGSFORMEN

Eine tabellarische Kurzübersicht über die angewandten Behandlungsformen bei den 25 Diabetikern gibt die Tabelle 4.

a) Behandlung unbekannt

Nicht bekannt ist die Art der Behandlung bei den Urahnen im Stammbaum (I, 1; II, 1; II, 2; II, 3).

b) ohne Therapie

Keine Therapie erhielten die fünf Probanden mit gestörter Glukosetoleranz. Vier von fünf Personen dieser Gruppe sind über 60 Jahre alt. Ein Patient ist erst neun Jahre alt. Als Gemeinsamkeit haben sie alle das zweijährige Bestehen der gestörten Glukose-Toleranz.

Darüberhinaus blieb ein therapiebedürftiger Familienangehöriger unbehandelt, und zwar, weil er jede Medikation ablehnte. Er starb nach 13jähriger Diabetesdauer im Alter von 78 Jahren an Nierenversagen im diabetischen Koma.

c) Diät als alleinige Therapie

Diät als einzige therapeutische Maßnahme findet bei 12 Diabetikern Anwendung. Durchschnittliche Diabetesdauer ist bei diesen diäthaltenden Patienten 17,5 Jahre. Die längste Diabetesdauer weist die Patientin III, 12 auf, mit einer Krankheitsdauer von 54 Jahren.

d) Diät und orale Antidiabetika

Mit oralen Antidiabetika zusätzlich zur Diät werden drei der an Diabetes mellitus erkrankten Familienmitglieder behandelt.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer in dieser Gruppe liegt bei 14 Jahren; Beginn der Behandlung war je nach Person zwischen dem 41. und dem 51. Lebensjahr.

Dabei wurde bei zwei Patientinnen die Zuckerkrankheit bereits im 19. bzw. 26. Lebensjahr festgestellt; beide blieben aber 27 bzw. 25 Jahre unbehandelt. Bei einer Frau mit Diagnosealter 26 und einer Diabetesdauer von 25 Jahren wurde eine diabetische Retinopathie Grad II diagnostiziert.

e) Diät und Insulinmedikation

Insulingaben erhielten bzw. erhalten neben der Diät fünf der beschriebenen Diabetiker. Bei allen war die Erstmanifestation des Diabetes unter 25 Jahren.

Zwei der Erkrankten waren bis zur Entdeckung des Insulins ca. 20 Jahre ohne dieses Medikament ausgekommen.

Zwei andere mit einer Diabetesdauer von 37 bzw. 20 Jahren erhielten eine Insulinsubstitution seit Diagnostizierung ihres Diabetes.

Die Patientin, auf welche sich die letztgenannte Zahl bezieht, verstarb im 37. Lebensjahr im diabetischen Koma.

Zur Gruppe der Patienten mit Insulintherapie gehört auch ein zwölfjähriger Junge, der seit zwei Jahren fünf und drei Einheiten Insulin verabreicht bekommt.

Tab. 4

Behandlungsformen bei 25 Familienmitgliedern mit Diabetes mellitus

Diät und Sulfonylharnstoffe	4 (I, 1; II, 1; II, 2; II, 3)
Therapie abgelehnt	1 (IV, 1)
Diät	12
Diät und Sulfonylharnstoffe	3 (IV, 10; IV, 14; IV, 15)
Diät und Insulin	5 (III, 6; I(I, 16; IV, 11; IV, 13; VI, 19)

6 AUSWERTUNG DER HLA-TYPISIERUNG

Eine eventuelle positive oder negative Merkmalsassoziation zwischen einzelnen HLA-Typen und Diabetesform im untersuchten Personenkreis wurde am Institut von Prof. Albert an der Kinderpoliklinik überprüft.

Es wurden insgesamt 55 HLA-Typisierungen vorgenommen. Die dabei ermittelten Genotypen sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Von den 55 Personen, bei denen eine HLA-Typisierung durchgeführt wurde, konnte in 53 Fällen auch das DR-Antigen bestimmt werden. Hierbei ergibt sich folgendes Bild:

Das DR 3-Antigen ist bei 21,8% der typisierten Personen aus der Familie B. nachzuweisen.

Das DR 4-Antigen zeigt sich sogar bei 34,5% der Familienmitglieder.

Diese Zahlen liegen deutlich über den Werten, die für diese beiden Antigene in der Bevölkerung von Süddeutschland als Mittelwerte bestimmt wurden (25).

Betrachtet man jedoch die Gruppe der Merkmalsträger und jene der gesunden Familienangehörigen gesondert, und vergleicht sie hinsichtlich der Häufigkeit des Vorkommens der DR 3- und DR 4-Antigene, so zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Antigenfrequenz der beiden Kollektive.

Die Berechnung der sogenannten lod scores nach Lamm (23) erfolgte nach der Teilung des Gesamtstammbaumes in sechs Familien von diabetischen Eltern und deren Kindern.

Abschließend wurden die lod scores der sechs Einzelfamilien addiert. Es wurden lod scores für einen Standardsatz von Rekombinationsraten Theta gleich 0,05; 0,10; 0,15; 0,20; 0,25; 0,30; 0,35 und 0,40 berechnet, wobei die Tabellen von Race und Sanger als Grundlage dienten (24).

Die ermittelten lod scores für die sechs Ausgangsfamilien zeigt Tabelle 6.

Tabelle 5

HLA-Haplotypen innerhalb der untersuchten MODY-Familie
a) Diabetische Familienmitglieder
und Probanden mit gestörter Glukosetoleranz (*)

Nr.	HLA A	HLA B	HLA C	HLA DR
II, 2	3	27	-	-
III, 3	1	8	-	-
III, 6	2	15	-	7
III, 7	1	8	-	5
IV, 4	1, 29	8, w44, w4, 6	-	2, 7
IV, 5 *	3	27, w60	-	4, 6
IV, 6 *	3, w32	13, w60	w3	2, 7
IV, 10	1, 2	8, 15, w6	-	5, 7
IV, 11	1, 3	18	-	1, 6
IV, 14	2, 3	w61, 62, w6	-	4, 5
IV, 22	1, w24	8, 37, w4/6	-	3, 5
IV, 33 *	1, 2	7, 27, w4, 6	w2	1, 2
IV, 35 *	1, 2	7, 18, w6	-	1, 7
V, 5	1, 3	8, w47, 4, 6	-	7
VI, 19	1, 28	7, w35	w4	2, 3
VI, 20 *	2, w31	w62, 6	-	1, 4

Forts. Tabelle 5

HLA-Haplotypen innerhalb der untersuchten MODY-Familie
b) Gesunde Familienmitglieder

Nr.	HLA A	HLA B	HLA C	HLA DR
III, 4	3	27	-	5
IV, 7	3, w32	27	-	1, 4
IV, 8	2, 3, w62	27	-	4, 5
IV, 16	3, w24	37, 6, w62, 4	-	4
IV, 23	3, w24	37, w4, w44, 4	-	3
IV, 28	2, 3	18	-	1, 6
IV, 34	1, 2	7, 18	-	1, 3
V, 3	1	8, 27, w4, 6	-	-
V, 4	1, 26	8, w35, 6	-	2, 4
V, 7	24	w35, 61, 6	-	4
V, 8	w24	13, 4, w35, 6	-	5, w6
V, 17	1, w23	8, w44, 4, 6	-	3, 7
V, 18	1	8, w6	-	1, 3
V, 19	3, 11	w35, 62	-	4
V, 20	1, 3	w44, 4, 60, 6	-	5, w6
V, 22	25, w32	8, 27	-	1, 3
V, 23	1, 29	8, 17, w4, 6	-	3, 4
V, 24	2	18, w44	-	1
V, 25	2, 29	17, 18, w4, 6	-	1
V, 26	2	12, 18, w4, 6	-	1, w6
V, 27	1, 2	8, 12, w4, 6	-	3, w6
V, 28	2, 11	18	-	7, w8
V, 32	1, 3	7, w44	-	4, 7
V, 33	1, w31	7, w62	-	3
V, 34	2, w30	18, 6, w32	-	1, 4
V, 36	1, 29	7, w22	-	1, 3
V, 37	2, 29	7, 18, w6	-	1, w9
V, 45	2, w24	7, 37, w4, 6	-	2
V, 46	2, 3	7, w62, 6	-	2, 4
V, 47	2, 3	7, w62, w6	-	2, 4
VI, 15	2, 11	35, w44	-	4
VI, 16	3, 11	7, 35	-	2, 4
VI, 17	3, 11	w44	w3	7
VI, 18	2, 3	w44, 62	-	2, 7
VI, 21	28, 31, w30	15, w35	w3, 42, 4	-
VI, 30	2, 9	8, w35, 6	-	3, 4
VI, 32	2, 9	w53, 4	-	5
VI, 33	9, w33	13, 17, w4	-	w6
VI, 34	2, 9	w53, 4	-	5

Bei der Kopplungs-Analyse wurde keine signifikante positive Assoziation zwischen HLA-Muster, als greifbarem Ausdruck des Genotyps, und dem Phänotyp MODY gefunden. Der höchste z-Wert betrug hier 0,279 bei einer Rekombinationsrate von Theta gleich 0,05. Damit kann eine enge Assoziation zwischen HLA und MODY ausgeschlossen werden. (Das zur Annahme einer Korrelation erforderliche lod score müßte 3,0 betragen.)

Tabelle 6

Werte der lod scores für HLA bei den sechs Teilfamilien des MODY-Stammbaumes

Rekombinationsrate (Theta)	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40
Nummer der Einzel- familie								
I	-0,796	-0,482	-0,321	-0,216	-0,140	-0,086	-0,047	-0,020
II	-0,825	-0,528	-0,358	-0,243	-0,160	-0,099	-0,054	-0,024
III	-0,536	-0,305	-0,190	-0,121	-0,076	-0,045	-0,024	-0,010
IV	-2,000	-1,398	-1,046	-0,796	-0,602	-0,444	-0,310	-0,194
V	0,279	0,255	0,230	0,204	0,176	0,146	0,114	0,079
VI	0,279	0,255	0,230	0,204	0,176	0,146	0,114	0,079
Summe für alle sechs Familien	-3,527	-2,203	-1,455	-0,968	-0,626	-0,382	-0,207	-0,090

7 INSULINSTIMULATIONSWERTE

Die Plasma-Insulinwerte zum Zeitpunkt 0 min. und 60 min. während eines OGTT zeigen unabhängig vom Gewicht der Probanden sowohl eine Erhöhung als auch - in geringer Anzahl - eine Verminderung der Insulinspiegel als Antwort auf die standardisierte Kohlenhydratbelastung mit dem OGTT. Insgesamt konnten nur 29 brauchbare Plasmaproben zur Bestimmung des Insulinspiegels erhalten werden. Die Proben stammten von 25 gesunden und von vier Stammbaummitgliedern mit gestörter Glukosetoleranz.

Die im folgenden aufgeführten Laborwerte sind jeweils für die kleine Gruppe der Personen mit gestörter Glukosetoleranz (IGT) und die Gruppe der gesunden Probanden gesondert berechnet und durch a) bzw. b) gekennzeichnet.

Im Anschluß an die Glukosebelastung waren

- a) aus der IGT-Gruppe drei von vier bzw.
- b) bei den Gesunden 23 der 25 vorliegenden Insulinwerte angestiegen im Vergleich zum jeweiligen Ausgangsinsulinwert.

Beim den anderen Untersuchten zeigte sich beim Insulinstimulationstest eine Erniedrigung des Insulinwertes nach OGTT im Vergleich zum Ausgangsinsulinwert.

Die Ausgangsinsulinwerte lagen

- a) zwischen 5 und 28 mcU/ml bzw.
 - b) zwischen 3 und 29 mcU/ml bei der Gruppe der Gesunden.
- Der Mittelwert hierbei beträgt jeweils
- a) 12,75 mcU/ml bzw.
 - b) 15,50 mcU/ml.

Die Insulinwerte nach Kohlenhydratbelastung bewegten sich

- a) zwischen 15 und 78 mcU/ml bzw.
 - b) zwischen 7 und 85 mcU/ml, im Mittel also um
- a) 35,5 mcU/ml bzw.
 - b) 35,6 mcU/ml.

Ein Vergleich zwischen den Insulinantworten der IGT-Probanden und jenen der Gesunden ist wegen der geringen Anzahl der von den IGT-Personen vorhandenen Stimulations-Test-Seren nicht aussagekräftig, deshalb erfolgt die nachfolgende vergleichende Betrachtung der Werte unter Vorbehalt:

Die durchschnittlichen Ausgangsinsulinwerte beider Gruppen zeigen keine größeren Abweichungen (12,75 bzw. 15,5 mcU/ml).

Die mittleren Insulinspiegel 60 min. nach Glucosebelastung liegen noch enger zusammen (35,5 bzw. 35,6 mcU/ml).

Drei der vier IGT-Probanden blieben unter dem 60-min-Durchschnittswert des Plasmainsulins ihrer gesunden Familienmitglieder.

Tab. 7

Insulinwerte zum Zeitpunkt 0 min. (0) und 60 min. (#) nach Glukosebelastung

a) bei Familienmitgliedern mit IGT

	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90 mcU/ml
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
IV, 5	:	0	----->	-----#						
IV, 6	:		#-<--0							
IV, 33	:	0-->--#								
IV, 35	:	0----->	-----#							
	:									
	:	0				(= Mittelwert 0 min.)				
	:				#	(= Mittelwert 60 min.)				

b) bei gesunden Familienmitgliedern

	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90 mcU/ml
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
IV, 8	:		0	----->	-----#					
IV, 16	:		0->#							
IV, 28	:	0-->--#								
IV, 34	:	0----->	-----#							
V, 1	:	0-->--#								
V, 4	:		0-->--#							
V, 8	:		#-<--0							
V, 19	:		0----->	-----#						
V, 22	:		0----->	-----#						
V, 23	:	0----->	-----#							
V, 24	:		0----->	-----#						
V, 25	:	0-->--#								
V, 27	:	#0								
V, 29	:	0-->--#								
V, 30	:		0----->	-----#						
V, 32	:	0----->	-----#							
V, 33	:	0----->	-----#							
V, 35	:		0->#							
V, 36	:		0----->	-----#						
V, 37	:		0----->	-----#						
VI, 3	:		0----->	-----#						
VI, 17	:	0>#								
VI, 18	:	0----->	-----#							
VI, 22	:		0->--#							
VI, 23	:		0-->--#							
	:									
	:	0				(= Mittelwert 0 min.)				
	:				#	(= Mittelwert 60 min.)				

8 GENETISCHE ASPEKTE

In unserem Stammbaum finden sich innerhalb von vier Generationen 14 Elternpaare mit mindestens einem diabetischen Elternteil. Sie haben 47 Kinder, wovon 22, also 47% wiederum Diabetiker sind.

Aufgeteilt auf die jeweiligen Generationen bietet sich folgendes Bild:

I. Generation: 1 diabetisches Elternpaar, 4 Kinder, davon 3 Diabetiker = 75%

II. Generation: 3 diabetische Elternpaare, 17 Kinder, davon 10 Diabetiker = 59%

III. Generation: 5 diabetische Elternpaare, 16 Kinder, davon 8 Diabetiker = 50%

IV. Generation: 5 diabetische Elternpaare, 10 Kinder, davon 1 Diabetiker = 10%

92%, das sind 22 von 24 der MODY-Patienten, haben unter ihren Eltern ebenfalls einen Merkmalsträger mit MODY.

Der Stammbaum umfaßt Diabetiker aus insgesamt sechs Generationen. Bei etwa der Hälfte der Teilfamilien läßt sich eine direkte vertikale Fortsetzung des Diabetes durch vier Generationen hindurch verfolgen.

Der diabetische Phänotyp bleibt dabei im wesentlichen unverändert erhalten: es finden sich nicht mehr Typ-I-Diabetiker (IDDM) als in anderen Familien auch.

Die Vererbung scheint damit dem autosomal dominanten Muster mit allerdings unterschiedlicher Penetranz zu folgen.

9 KÖRPERGEWICHT

Übergewicht spielt in dem von uns untersuchten Personenkreis keine Rolle.

Bei den 54 Probanden, von denen Maß und Gewicht bekannt waren, wiesen nur zwei eine mäßige Adipositas mit einem Broca-Index von 1,16 bzw. 1,25 auf.

Eine auf Adipositas zurückzuführende Kohlenhydratintoleranz, die zu Fehlinterpretationen führen könnte, darf also im Fall unserer Familie ausgeschlossen werden.

IV. Diskussion

Der maturity-onset type diabetes in young people, kurz MODY genannt, war nach seiner Erstbeschreibung als genetisch klar definierte und klinisch einheitliche Erkrankung bekannt mit Auftreten im jugendlichen Alter, typisch komplikationsfreiem oder komplikationsarmem Verlauf und ohne die Notwendigkeit der Insulinmedikation.

Familienuntersuchungen, bei denen bis zu fünf Generationen mit dominant vererbtem Diabetes mellitus beschrieben werden konnten, belegten allenfalls gering ausgeprägte diabetesspezifische Spätkomplikationen trotz langjähriger Krankheitsdauer (9, 30).

Im Laufe der Zeit mehrten sich die Beobachtungen, die Zweifel an der Richtigkeit dieser Annahme aufkommen ließen. Es wurden einige MODY-Fälle beschrieben, bei denen es zu teilweise erheblichen Spätfolgen gekommen war (33, 34). Eine deutliche klinische Variabilität des MODY schien nunmehr naheliegend.

In der vorliegenden Familienuntersuchung wird eine Familie mit dominant vererbtem Diabetes mellitus beschrieben, der über sechs Generationen hin durch eine ausgeprägte Heterogenität der Manifestationsformen und des Verlaufs gekennzeichnet ist. Auch diabetische Spätkomplikationen wie Retinopathie, Nephropathie und Makroangiopathie wurden in unterschiedlicher Schwere beobachtet.

Aufgabe war es, das Manifestationsalter der Erkrankung sowie Art und Häufigkeit diabetesspezifischer Spätfolgen zu untersuchen.

Ferner war zu klären, inwieweit diese Form des Diabetes mellitus mit bestimmten HLA-Typen assoziiert ist.

Schließlich interessierte noch die Glukose-stimulierte Insulinsekretion; denn einige Autoren schreiben der Plasma-Insulin-Antwort eine für die Diabetesentwicklung prognostische Aussagekraft zu (43, 44).

Auch der Einfluß der Adipositas auf unsere spezielle Diabetesform ging in die Untersuchung mit ein.

1 KRANKHEITSVERLAUF UND SPÄTKOMPLIKATIONEN

Bereits im Jahre 1928 beschrieb und unterschied CAMMIDGE (26) zwei Arten von erblichem Diabetes mellitus - eine dominant und eine rezessiv vererbte Form - über deren eine er schrieb: "The dominant variety is almost invariably mild and may persist for many years, even in young people, without causing serious symptoms or materially affecting the general health."

1960 ist durch FAJANS und CONN (3, 5) wieder von einer milden Diabetesform bei jungen Menschen berichtet worden, die durch symptomfreien Verlauf gekennzeichnet ist. Der Nüchternblutzucker bei diesen Patienten konnte ohne Insulin normalisiert werden.

FAJANS et al. (5, 27, 28, 29) ermittelten (ab 1965) bei ihren Untersuchungen, daß 80 bis 85% dieser MODY-Patienten nur geringe oder gar keine Verschlechterung der Krankheit in einer Beobachtungszeit von 20 Jahren und darüber erkennen ließen.

TATTERSALL (8) fand 1974 in einer MODY-Familienuntersuchung - soweit die Patienten überhaupt symptomatisch waren - nur solche mit leichten Symptomen, die nie zu schwerwiegenden Komplikationen führten. Im Einzelfall zeigten wiederholte orale Glukose-Belastungstests über einen Zeitraum von 18 Jahren keine Progredienz des MODY-Diabetes. Manche Patienten wiesen eine Diabetesdauer von über 40 Jahren auf. Auch gab es keinen auf Diabetes zurückzuführenden Todesfall.

Auch bei TATTERSALL und FAJANS im Jahre 1975 (9) waren die meisten MODY-Patienten zum Diagnosezeitpunkt asymptomatisch und entwickelten trotz langjähriger Diabetesdauer keine oder nur geringe diabetestypische Spätfolgen (30).

BARBOSA (31) konnte 1978 aufgrund der Untersuchung zweier Familien die Aussage treffen, daß der MODY-Diabetes keine Progredienz zeigt und eine ausgezeichnete Prognose aufzuweisen scheint. Bei keinem der untersuchten MODY-Patienten konnten Zeichen einer Mikroangiopathie festgestellt werden, obwohl bei manchen eine Diabetesdauer von über 30 Jahren belegt war. Der höchste von Barbosa ermittelte Wert der Nüchtern-Plasmaglukose-Konzentration betrug 160 mg/dl, und der Maximalwert in Anschluß an Glukosegabe lag bei 300 mg/dl.

Um diese milde Art der Kohlenhydrat-Stoffwechselstörung mit ihrem völligen Fehlen von Spätfolgen von den anderen Diabetesformen abzuheben und als harmlos zu kennzeichnen, führte Barbosa die Bezeichnung maturity-onset type of hyperglycemia in the young (MODY) ein.

Schließlich berichtet auch ZINECKER (32) 1980 von einer MODY-Familie, bei der weder Insulinabhängigkeit noch Progredienz der Erkrankung und kaum Komplikationen aufgetreten sind. Wohl aber seien bei den älteren Familienmitgliedern in Einzelfällen Katarakt, diabetische Retinopathie, Herzinfarkt, Apoplexie, rezidivierende Infekte und Gangränbildung vorgekommen.

Der Autor führt diese Komplikationen neben dem Alter der Patienten auch darauf zurück, daß die Diagnose oft spät gestellt wurde und die Überwachung nicht immer ausreichend war.

1981 berichtet BIGLER (33) von einer 27jährigen MODY-Patientin mit nephrotischem Syndrom. Untersuchungen ergaben eine schwere fortgeschrittene diabetische Retinopathie und Nephropathie.

Die Patientin stellte den ersten beschriebenen Fall von MODY-Diabetes mit diabetischer Nephropathie dar. Im zehnten Lebensjahr war bei ihr eine Glukosurie festgestellt worden; Anzeichen von Ketoazidose oder Koma diabeticum hatte es nicht gegeben. Eine Insulinmedikation war niemals nötig gewesen.

Die Mikroangiopathie war erst ca. 17 Jahre nach der Erstdiagnose des Diabetes aufgetreten und äußerte sich jetzt unter anderem in einer schweren Kimmelstiel-Wilson-Nephropathie mit nephrotischem Syndrom.

STEEL et al. (34) hatten 1976 eine ähnliche Beobachtung mit proliferativer Retinopathie bei MODY-Diabetikern gemacht

In der vorliegenden Familienuntersuchung wurden 25 Diabetiker mit autosomal dominant vererbtem Diabetes mellitus und fünf Personen mit gestörter Kohlenhydrattoleranz (IGT) erfaßt.

Vergleicht man die 25 Diabetiker unseres Stammbaumes, so imponieren besonders die erheblichen Unterschiede im Verlauf der Erkrankung sowie die sehr unterschiedlich schwere Ausprägung der diabetestypischen Spätkomplikationen. Dabei kamen Fälle von Retinopathie, Nephropathie oder Makroangiopathie genauso vor wie absolut komplikationsfreier Verlauf. In einigen Fällen wurde die Stoffwechselstörung nur zufällig entdeckt.

Die weitere Betrachtung geschieht nach Einteilung der 25 Diabetiker in zwei Gruppen, ausgehend vom Alter bei der Diagnosestellung:

Bei 12 der untersuchten Diabetiker lag das Alter bei Diagnosestellung über 40 Jahre. Hierbei ist aber daran zu denken, daß die Zuckerkrankheit schon lange Jahre vorher asymptomatisch bestanden haben könnte, aber eben nicht entdeckt worden war.

Aus der Gruppe dieser Patienten wiesen sechs keine diabetesspezifischen Spätfolgen auf. Die übrigen sechs starben an Sekundärerkrankungen ihres Diabetes. Todesursachen waren im einzelnen: Nierenversagen, Koma diabeticum sowie die Folgen einer Gangrän. Das Sterbealter lag allerdings wesentlich höher, als es beim Vorliegen eines typischen Typ-I-, also juvenilen Diabetes der Fall gewesen wäre.

Man kann aufgrund dieser Ergebnisse also vermuten, daß die Entwicklung von diabetischen Komplikationen beim MODY zwar nicht zwangsläufig ausbleibt, wohl aber möglicherweise verzögert vonstatten geht.

Die andere Gruppe besteht aus zehn Diabetikern, bei denen jeweils die Diagnose des Diabetes vor dem 30. Lebensjahr gestellt worden war. Mit diesem Diagnosealter lassen sie sich im weiteren Sinne in die MODY-Kriterien von Tattersall und Fajans (9) einordnen. Jedoch ist auch hier das klinische Bild uneinheitlich:

So finden sich sowohl Patienten, bei denen sich ungeachtet einer Erkrankungsdauer von mehr als 40 Jahren keine Spätfolgen eingestellt haben, als auch solche, bei denen sich in für den MODY-Diabetes relativ kurzer Zeit erhebliche Komplikationen entwickelt haben. Zu letzteren gehört ein Familienmitglied, bei dem nach 23jähriger Krankheitsdauer eine diabetische Retinopathie im Stadium II diagnostiziert wurde.

Ein Angehöriger des Stammbaumes wurde innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung mit Insulin behandelt. Die Dosierung war aber mit fünf und drei Einheiten Insulin am Tag derart gering, daß eine echte Insulinpflichtigkeit fraglich erscheinen muß und eine mögliche Zuordnung zum Typ-I-Diabetes unwahrscheinlich ist.

Bei einer Patientin kann die Zuordnung zum jeweiligen Diabetestyp nicht sicher angegeben werden. Sie war vom Beginn ihrer Diabeteserkrankung an insulinpflichtig und starb im Alter von 37 Jahren nach 20jähriger Krankheitsdauer an Nierenversagen und Koma.

Es bleibt hier also die Frage offen, ob es sich bei ihrer Erkrankung um einen sporadisch auftretenden Typ-I-Diabetes oder um einen besonders komplikationsreich verlaufenden MODY-Diabetes gehandelt hat.

Die Insulinpflichtigkeit einzelner Mitglieder in MODY-Familien wird auch durch Beobachtung anderer Autoren (8, 9, 35) bestätigt. Die Häufigkeit des Vorkommens von solchen Typ-I-Diabetikern ist aber selbst in umfangreichen MODY-Familien nicht größer als in der übrigen Bevölkerung. Dies ließe sich als Ausdruck einer reinen Vererbung des diabetischen Phänotyps bei dominant vererbtem Diabetes mellitus interpretieren.

Zusammenfassend kann aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Familienuntersuchung ein einheitlich komplikationsarmer Verlauf des MODY, wie er von mehreren Autoren (8, 32, 35, 36) beschrieben wurde, nicht bestätigt werden. Kam es doch bei acht von 25 Diabetikern zur Entwicklung von zum Teil erheblichen diabetischen Komplikationen wie Gangrän, Nephropathie mit Nierenversagen und Koma.

Ähnliche Ergebnisse veröffentlichten vor kurzem auch FAJANS et al. (37) ebenso wie CLOUTIER und FAJANS (38). Sie beobachteten eine gleich hohe Inzidenz vaskulärer Komplikationen bei Familien mit MODY-Diabetes, wie dies beim Typ-II- oder Altersdiabetes der Fall ist: Es wurden bei 57 MODY-Diabetikern nach einer Krankheitsdauer von 15 Jahren in 40% der Fälle eine Makroangiopathie und in 28% eine Mikroangiopathie festgestellt.

All diese Erkenntnisse über doch zum Teil erhebliche Spätfolgen unter MODY-Diabetikern legen die Vermutung nahe, daß die früheren Beobachtungen nicht frei von einer Selektion durch den unbewußten Versuch der Übereinstimmung mit den Erstbeobachtungen von TATTERSALL (8) waren.

Das von TATTERSALL und FAJANS (9) geforderte Kriterium des Auftretens eines Diabetes vor dem 25. Lebensjahr erscheint willkürlich und verhindert in einer Querschnittsuntersuchung die Zuordnung zahlreicher Stammbaummitglieder zum MODY. Der asymptomatische Verlauf bringt eine häufig zufällige Diagnosestellung mit sich.

Wegen des in vielen Fällen nicht festlegbaren Zeitpunkts des Auftretens der Stoffwechselstörung haben wir auch solche Diabetiker als MODY betrachtet, bei denen erst im Alter von über 50 Jahren - häufig zufällig - eine diabetische Stoffwechsellaage diagnostiziert werden konnte. Denn es war unbedingt an die Möglichkeit eines langjährigen unentdeckten Vorbestehens des Diabetes mellitus zu denken. Voraussetzung hierfür ist eine milde, also MODY-typische Form des Diabetes.

Eine Klärung dieses Problems könnten nur prospektive Studien von MODY-Familien mit engmaschiger regelmäßiger Überwachung sämtlicher Familienmitglieder über mehrere Generationen erbringen. Solche Untersuchungen gibt es aber bislang nicht.

2 ZUORDNUNG DER PROBANDEN MIT IGT

Neben Probanden mit normaler Glukosetoleranz und Diabetikern kamen im Stammbaum der Familie B. auch Personen mit gestörter Kohlenhydrat-Toleranz (IGT) vor.

Ob eine Beziehung zwischen IGT und MODY besteht, ist zu diskutieren.

Es bestehen folgende Möglichkeiten:

a) IGT steht in keiner Beziehung zu MODY. Diese Annahme ist unwahrscheinlich, da eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) in der untersuchten Familie gehäuft und nicht ausschließlich bei alten Probanden vorkommt.

b) IGT stellt eine Vorstufe zu MODY dar. Gegen diese Vermutung spricht das hohe Alter einiger Probanden.

c) IGT ist eine Art Abortivform von MODY, d. h. bei dominantem Erbgang zeichnet sich die Erbanlage durch sehr unterschiedliche Penetranz aus. Damit ließe sich auch das gehäufte Auftreten von IGT in der untersuchten Familie erklären.

Bis zur endgültigen Klärung dieser Frage schien es angebracht, bei der Bearbeitung der vorliegenden Untersuchung eine Trennung zwischen MODY und IGT vorzunehmen.

3 INSULINSPIEGEL

Zur weiteren metabolischen Charakterisierung des MODY wurden in mehreren Untersuchungen die Glukose-stimulierten Plasma-Insulin-Spiegel untersucht.

In der Literatur fanden sich bei MODY-Familien unbeeinflußt von Adipositas äußerst unterschiedliche reaktive Insulinspiegel, die von erniedrigt über normal bis erhöht reichten (37, 39, 40).

Ob es sich dabei um eine Insulinresistenz, eine Störung am Insulinrezeptor oder um das Vorhandensein von Insulin mit verminderter Wirksamkeit handelt, ist Gegenstand der Diskussion (41).

Die Forschungsergebnisse in der Übersicht:

JOHANSEN (42) wies im Jahre 1967 bei Patienten mit MODY-Diabetes nach, daß bei ihnen - wie man erwartet hatte - der Plasmainsulin-Spiegel nach geeigneter Stimulation ansteigen kann.

1973 beobachtete er (43) bei MODY-Diabetikern eine signifikant verminderte Plasma-Insulinantwort nach oraler Glukosebelastung.

Auch TATTERSALL (8) kam 1974 bei der Messung der Insulinstimulationswerte an vier Probanden mit MODY zu dem Ergebnis, daß deren Insulinsekretion verzögert und subnormal verlief.

1975 berichtete er von einigen wenigen MODY-Fällen, bei denen eine über den Normalwerten liegende Insulinsekretion vorkam (9).

FAJANS et al. (44) berichteten 1976 von Heterogenität bei den Insulinantworten ihrer normalgewichtigen MODY-Patienten. Jedoch waren bei 90% der Fälle, in denen die Diagnose vor dem 25. Lebensjahr gestellt worden war, die mittleren Insulinantworten auf Glukose verzögert und unter normal.

Prognostische Schlüsse zieht er aus der Tatsache, daß keiner der Patienten, die erhöhte Insulinantworten aufwiesen, je zu einem insulinpflichtigen Fall geworden war.

Der mittlere Anstieg des Plasmainsulins eine halbe Stunde nach Glukosebelastung war mit 36 mcU/ml signifikant unter dem der Kontrollgruppe mit 90 mcU/ml. 90% der Halbstundenwerte lagen unter dem Mittel der Kontrollgruppe; 5% lagen darüber.

BARBOSA et al. (31) verglichen 1978 in ihrer Arbeit ebenfalls Insulinwerte von MODY-Diabetikern und einer Kontrollgruppe eine halbe Stunde nach OGTT. Die Erniedrigung der Insulinantwort war mit durchschnittlich 78 mcU/ml zu 85 mcU/ml bei der Vergleichsgruppe wesentlich weniger deutlich als bei Fajans.

ZINECKER und ROTT (32) schließlich beobachteten 1980 unter ihren MODY-Patienten bei normalen Ausgangswerten des Plasmainsulins einen verspäteten oder unzureichenden Anstieg des Spiegels nach Glukosegabe.

In unserer Untersuchung zeigten die Insulinwerte eine Stunde nach der standardisierten Kohlenhydratbelastung mit OGTT bei IGT-Probanden (deren Beziehung zu MODY im vorherigen Kapitel diskutiert wurde) und Gesunden unabhängig vom Körpergewicht sehr unterschiedliche Anstiege.

Es kam zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Erhöhung auf einen Durchschnittsinsulinwert von 35,5 mcU/ml bei den IGT-Probanden und von 35,6 mcU/ml bei den nicht betroffenen Stammbaummitgliedern.

Obwohl ein direkter Vergleich dieser Zahlen mit den vorstehend aufgeführten Arbeiten nicht möglich ist, da unsere Insulinwerte

a) von Probanden mit IGT stammten, deren Beziehung zu MODY noch zur Diskussion steht und

b) eine Stunde nach Glukosebelastung, jene von FAJANS (44) und BARBOSA (31) hingegen eine halbe Stunde danach gemessen wurden,

läßt sich doch bei den IGT-Fällen eine gewisse Übereinstimmung mit den Werten von Fajans' MODY-Patienten feststellen.

Einen deutlichen Unterschied zeigt jedoch der Vergleich der reaktiven Insulinwerte unserer gesunden Probanden mit den reaktiven Insulinspiegeln von Fajans' Kontrollgruppe.

FAJANS hatte bei den MODY-Seren einen mittleren reaktiven Insulinspiegel von 36 mcU/ml angetroffen, der dem unserer IGT-Probanden von 35,5 mcU/ml recht nahe ist.

Bei Barbosa hingegen zeigte sich ein weit höherer Durchschnittswert von 78 mcU/ml.

Anzumerken ist, daß wir nur von vier IGT-Probanden Glukose-stimulierte Plasma-Insulin-Proben zur Verfügung hatten, so daß die daraus ermittelten Insulinwerte sehr vom Zufall beeinflußt sein können.

Die Kontrollgruppen beider Autoren hatten relativ übereinstimmende Halbstunden-Insulinspiegel von 90 bzw. 85 mcU/ml.

Unsere Vergleichsgruppe dagegen, gesunde Angehörige der gleichen Familie, kam 60 min. nach Glukosegabe nur auf einen Durchschnittsinsulinwert von 35,6 mcU/ml.

Der durchschnittliche Ausgangsinsulinspiegel unserer IGT Probanden lag bei 12,8 mcU/ml und damit nahe dem durch PILDES (45) bei MODY-Patienten festgestellten (14 mcU/ml).

Nicht alle Insulinwerte des Stimulationstests konnten auch zur Auswertung herangezogen werden.

Aufgrund von Problemen bei verzögertem Versand und bei der Lagerung der Proben bis zum Assay konnten manche Werte nur mit Vorbehalt beurteilt werden.

Zum Beispiel können Temperaturschwankungen zu einem Abfall des immunoreaktiven Insulins führen. Nach zwei Gefrier-Auftau-Zyklen ist eine Verminderung von 10% möglich; bei weiteren kommt es zu einer signifikanten Verminderung der Insulin-Aktivität (46).

Damit ließe sich auch erklären, warum bei drei Probanden die Insulinwerte nach der Glukosebelastung unter denen von vor der Kohlenhydratgabe lagen.

4 BEZIEHUNG ZUR ADIPOSITAS

Die Bedeutung der Adipositas für die Entstehung eines Diabetes mellitus wurde in mehreren epidemiologischen Studien gezeigt (56, 57, 58). Bei Übergewichtigen kommt es häufig zu einer Abnahme oder Veränderung der Insulinrezeptoren, Nüchtern-Hyperinsulinismus und Ausbildung einer sogenannten "Insulin-Sekretionsstarre" (47, 48, 49).

Da Übergewicht auch familiär gehäuft vorkommt (49), können Aussagen zur Genetik eines auftretenden Diabetes mellitus erheblich verfälscht werden.

Daher ist bei Untersuchungen von MODY-Familien der Anteil adipöser Familienmitglieder zu berücksichtigen.

Zur Inzidenz der Adipositas bei MODY-Familien:

PILDES (45) fand 1973 bei der Untersuchung von 11 jungen, nichtverwandten MODY-Diabetikern vier Probanden mit Übergewicht.

TATTERSALL und FAJANS (9) teilten im gleichen Jahr mit, daß in ihren drei MODY-Familien kein Mitglied deutlich Übergewichtig gewesen sei.

JOHANSEN und GREGERSEN (35) berichteten 1977 von einem einzigen übergewichtigen MODY-Patienten aus einer Zahl von 53 untersuchten Familienmitgliedern.

Laut Berechnungen von JOHANSEN (35), denen Tabellen aus der Arbeit von TATTERSALL und FAJANS (1975) (9) zugrundeliegen, hätten in deren Patientengut 23% der aus verschiedenen Familien stammenden Diabetiker Übergewicht gehabt. Darüberhinaus hätte sich Übergewicht auch bei 24% der Nachkommen dieser Patienten gezeigt.

BARBOSA et al. (31) legten 1973 dar, daß in einer ihrer zwei MODY-Familien aus der Zahl von 34 Probanden zwei Fälle von Übergewicht vorgekommen seien, in der anderen aus der Anzahl von 35 Personen ein Fall. Bei allen drei Übergewichtigen habe es sich um Diabetiker gehandelt.

Die Häufigkeit von Adipositas ist in unserer Familie verglichen mit der Gesamtbevölkerung überdurchschnittlich gering (18).

Lediglich zwei von 56 hierauf untersuchten Personen sind als mäßig übergewichtig anzugeben. Sie weisen einen Broca-Index von 1,16 (IV, 22) bzw. 1,25 (V, 18) auf.

Es handelt sich um eine Diabetikerin bzw. um einen Nicht-Diabetiker.

Damit erscheint - zumindest in unserer Familie - der Einfluß von Adipositas für die Entstehung des dominant vererbten Diabetes des Jugendalters als sehr unwahrscheinlich.

5 VORKOMMEN VON RENALEM DIABETES

Bei der Erstbeschreibung dreier MODY-Familien durch Tattersall (8) fiel auf, daß in zweien davon Personen mit erniedrigter Nierenschwelle für Glukose vorkamen.

Dagegen wußten andere Autoren nicht von derartigen Befunden zu berichten.

Zu den Beobachtungen von TATTERSALL im Jahre 1974 (8): In zwei der drei von ihm untersuchten Familien war der festgestellte Diabetes assoziiert mit einer verminderten Nierenschwelle für Glukose.

In der einen Familie wurden unter 22 Personen neun mit renalem Diabetes beobachtet; in der anderen gab es unter 43 Personen vier Fälle mit renaler Glukosurie.

Die geschilderten Befunde schienen jeweils nur bei Diabetikern vorhanden zu sein.

Nach Aussagen von Tattersall seien diese zwei beschriebenen Familien die bisher einzigen gewesen, in denen Diabetes und renale Glukosurie nebeneinander aufgetreten waren.

Andere Autoren, die ebenfalls MODY-Familien studiert hatten, waren dieser Erscheinung offenbar nicht begegnet, denn sie berichten nicht das Vorkommen eines renalen Diabetes bei ihren Probanden (31, 9, 44, 35, 32).

Unter den Mitgliedern des von uns untersuchten Stammbaumes konnten wir ebenfalls keine erniedrigte Nierenschwelle für Glukose entdecken.

Es bleibt also zu diskutieren, ob die Beobachtung Tattersalls eine zufällige Koinzidenz einer renalen Glukosurie mit einem Diabetes mellitus darstellt, oder ob sie Ausdruck der genetischen Heterogenität des MODY ist (30).

6 ASSOZIATION VON MODY UND HLA-MUSTER

Eine teilweise hochsignifikante Assoziation von bestimmten HLA-Mustern mit dem jugendlichen, insulinpflichtigen Diabetes des Typs I ist durch verschiedene Untersuchungen nachgewiesen (14, 19, 20, 21, 22).

Wegen des Auftretens des MODY im jugendlichen Alter und seiner dominanten Vererbung wurde in verschiedenen Arbeiten eine mögliche Assoziation von MODY und HLA überprüft:

NELSON und PYKE (25) konnten 1976 keine Gen-Kopplung des MODY-Diabetes mit einem bestimmten HLA-Antigen nachweisen: Bei den Diabetikern aller drei untersuchten Familien zeigte sich kein gemeinsamer HLA-Haplotyp.

Eine formelle Kopplungsanalyse wurde dabei jedoch nicht angestellt.

FABER et al. (50) kamen 1978 zu einem entsprechenden Ergebnis. Auch bei ihnen gab es keine Kopplungsanalyse.

Im gleichen Jahr fanden BARBOSA et al. (51) zunächst eine signifikante Assoziation zwischen dem Haplotyp A3, Bw15 und Hyperglykämie bei MODY-Diabetikern.

Da jedoch jeder Haplotyp mit der Hyperglykämie vergesellschaftet sein konnte, mußten die Werte für beide Haplotypen kombiniert werden.

Dabei ergab sich keine signifikante Assoziation zwischen den beiden Haplotypen und der Hyperglykämie.

1983 konnte von Barbosa bei einer weiteren Untersuchung von zehn Familien erneut kein Nachweis für eine derartige Kopplung erbracht werden.

PLATZ et al. (52) schlossen 1982 nach dem Studium einer großen Familie von MODY-Diabetikern eine Kopplung von HLA und MODY, die enger als 5 - 10 centiMorgans sein könnte, aus.

Nicht getestet wurde bei der Untersuchung der Genort für das Histokompatibilitätsantigen D(R).

DESCHAMPS et al. (53) fanden 1983 bei einer Studie von neun kleineren MODY-Familien keine signifikanten lod scores. Der höchste ermittelte Wert für die lod scores betrug 0,50 bei einer Rekombinationsrate Theta von 0,15. Das für das Postulieren einer Kopplung geforderte lod (= log odds: Lagewahrscheinlichkeitsrate) müßte den Wert von 3,0 haben.

Auch in der einzigen vorhandenen Bevölkerungsstudie zu diesem Thema, veröffentlicht von PANZRAM und ADOLPH (54) im Jahre 1983, konnte keine Assoziation eines bestimmten HLA-Antigens mit dem MODY-Diabetes aufgezeigt werden.

Die Ergebnisse unserer Familienuntersuchung lassen ebenfalls keine erhöhte Assoziation von HLA als genetischen Marker und dem Phänotyp MODY erkennen. Der höchste Wert der lod scores belief sich auf 0,279 bei einer Rekombinationsrate Theta von 0,05. Das zur Annahme einer Korrelation geforderte lod müßte hingegen 3,0 betragen. Damit liefert diese Studie einen weiteren Hinweis dafür, daß der MODY-Diabetes nicht an ein bestimmtes HLA-Antigen gekoppelt ist.

Vielmehr scheint mehr als ein Gen eine Prädisposition für Diabetes zu bewirken bzw. ihn zu verursachen (25).

Die bei Barbosa festgestellte erhöhte Assoziation kann ohne weiteres als eine zufällige Beobachtung erklärt werden; denn klinische, genetische und epidemiologische Erkenntnisse der letzten Jahre lassen den nicht-insulinpflichtigen Diabetes Jugendlicher als heterogene Erkrankung erscheinen, welche aus verschiedenen Formen bestehen kann.

7 VERERBUNG

Der Einfluß genetischer Faktoren auf den Diabetes mellitus ist weitgehend unbestritten; nicht so einhellig war hingegen die Meinung hinsichtlich des spezifischen Vererbungsmodus. Für die Vererbung des MODY stellen sich die gegenwärtigen Auffassungen folgendermaßen dar:

TATTERSALL (8) kam 1974 zu dem Ergebnis einer autosomal dominanten Vererbung des MODY.

Diese Schlußfolgerung stützte sich auf die Beobachtung, daß das für autosomal dominante Vererbung geforderte Verhältnis von 1 : 1 zwischen merkmalspositiven und -negativen Kindern in seiner Studie keine signifikante Abweichung aufgewiesen habe.

Er hatte dazu drei Familien untersucht und ermittelt, daß jeweils 12 von 30 (= 40%), 12 von 20 (= 60%) bzw. 9 von 19 (= 47%) der Nachkommen MODY-positiver Eltern(teile) ebenfalls an MODY erkrankt waren.

1978 legten TATTERSALL und FAJANS (9) weitere Untersuchungen von 26 Einzelfamilien vor.

22 von 26 oder 85% der Propositi hatten mindestens einen diabetischen Elternteil.

53% der Nachkommen eines MODY-Patienten waren ebenfalls an MODY-Diabetes erkrankt.

Bei 46% der Familien zeigte sich eine direkte vertikale Übertragung des Diabetes durch drei Generationen, wobei der diabetische Phänotyp unverändert erhalten blieb.

Diese Beobachtungen schienen mit autosomal dominanter Vererbung vereinbar, wenn auch Tattersall ein multifaktorielles Vererbungsmuster als nicht ausgeschlossen ansah.

JOHANSEN und GREGERSEN (35) erblickten 1977 im autosomal dominanten Vererbungsmodus die wahrscheinlichste Erklärung für die familiäre Häufung des MODY-Diabetes. Bei ihrem Personenkreis hatte jeder Patient einen MODY-Elternteil und 58% (= 21 von 36) der Nachkommen von MODY-positiven Eltern bekamen ebenfalls diese Krankheit.

BARBOSA et al. (31) stellten in zwei MODY-Familien ebenfalls autosomal dominante Vererbung fest, mit fast vollständiger Penetranz.

ZINECKER und ROTT (32) schließlich kamen 1980 zum gleichen Ergebnis. Bei ihnen waren 53% der Kinder von MODY-Patienten ebenfalls merkmalspositiv.

Im Stammbaum der Familie B. waren MODY-Diabetiker über sechs Generationen verteilt.

Die meisten der von dieser Diabetesart betroffenen, 92% oder 22 von 24, hatten als Elternteil ebenfalls einen Träger dieser Anlage.

Unter den Kindern MODY-positiver Personen wiesen 46,8% ebenfalls einen MODY-Diabetes auf.

Eine direkte vertikale Übertragung des Diabetes ohne Unterbrechung über vier Generationen hinweg war bei etwa der Hälfte der Teilfamilien zu erkennen; dabei war der diabetische Phänotyp unverändert vererbt worden.

Alle diese Beobachtungen erlauben es, als Schlußfolgerung einen autosomal dominanten Vererbungsmodus anzunehmen.

Die zahlenmäßig deutlich geringere Häufigkeit des MODY in der V. und VI. Generation ist auch dafür verantwortlich, daß statt des zu fordernden 50prozentigen Anteils MODY-positiver Patienten unter den Kindern von MODY-Diabetikern nur ein Wert von 46,8% zustandekam.

Die verminderte Frequenz läßt sich zum einen durch das niedrige Lebensalter in der letzten Generation, das vom üblichen Manifestationsalter der Krankheit vielfach noch weit entfernt ist, erklären.

Zum anderen wird es in den jüngeren Generationen, aufgrund der pro Generation ja erheblich anwachsenden Anzahl von Familienmitgliedern, immer schwieriger, alle Probanden zu erreichen und sie dann zu den nötigen Untersuchungen zu bewegen.

So konnten in der V. Generation 36% und in der VI. 50% der Familienmitglieder nicht untersucht werden.

Aus diesem Grunde, ist es nicht unwahrscheinlich, daß sich die Zahl der MODY-Diabetiker noch erhöhen würde, falls auch die restlichen Angehörigen der jeweiligen Generation einer Untersuchung unterzogen werden könnten.

Schließlich könnte auch eine Erkrankung vorliegen, die bei dominantem Erbgang eine sehr unterschiedliche Penetranz aufweist.

8 ABSCHLUSSBETRACHTUNG

Unter Berücksichtigung der in unserer vorliegenden Arbeit ermittelten Ergebnissen sowie der eben diskutierten Erkenntnisse anderer Autoren stellt sich der MODY-Diabetes als ein in Genetik, Ätiologie, Klinik und Prognose heterogenes Krankheitsgeschehen dar.

Die in der Anfangsperiode der MODY-Forschung vorherrschende Meinung der uneingeschränkten Harmlosigkeit dieser Gesundheitsstörung kann schon seit einiger Zeit nicht mehr aufrechterhalten werden.

Unsere Studie unterstützt mit ihren Erkenntnissen über teilweise schwerste mikroangiopathische Spätfolgen diese Aussage.

Durch die dargestellte Heterogenität der Erkrankung besteht für die Behauptung einer in allen Fällen günstigen Prognose keine sichere Grundlage.

Die Theorie einer prognostisch verwertbaren Korrelation von MODY und einem bestimmten HLA-Typ konnte auch durch unsere Untersuchung nicht bestärkt werden.

Patienten mit dominant vererbtem Diabetes mellitus des Jugendalters bedürfen also wegen der durchaus möglichen Komplikationen und der nicht sicher vorhersagbaren günstigen Prognose genauso wie andere Diabetiker der lebenslangen Stoffwechselkontrolle.

V. Zusammenfassung

Wir berichten über eine Familie in der bei 25 Familienmitgliedern in fünf aufeinanderfolgenden Generationen ein Diabetes und bei fünf Personen eine Störung der Glukosetoleranz festgestellt werden konnte.

Die Arbeit nimmt ihren Ausgang von einer Proposita mit leichtem nicht-insulinpflichtigen Diabetes mellitus junger Menschen (MODY).

Da Diabetes verschiedener Ausprägung in ihrer umfangreichen Familie als besonders häufig bekannt war und sich bis zu den Urahnen verfolgen ließ, bot sich eine Familienuntersuchung zum MODY-Diabetes an.

Ein vorhandenes Stammbaumfragment wurde ergänzt, die Familienangehörigen ermittelt und Daten über deren Gesundheitszustand gesammelt. Die betreuenden Hausärzte schickten Befunde und nahmen Glukosebelastungstests und Blutproben für HLA-Analysen und für Insulinspiegelbestimmungen vor.

Über ca. 120 Personen gab es schließlich verwertbare Aussagen.

Von den 25 Probanden mit diabetischen Stoffwechselstörungen war nur bei einem die Zuordnung zum Typ des MODY nicht sicher.

Hinsichtlich der Klassifizierung als MODY galten die üblichen Kriterien: Dominanter Vererbungsmodus, erfolgreiche Stoffwechselkontrolle ohne Insulin über einen Zeitraum von mehr als zwei Jahren und milder Verlauf ohne Spätkomplikationen. Die für das Auftreten des MODY geforderte, relativ willkürlich angesetzte Grenze von 25 Jahren wurde von uns nicht starr gehandhabt, um eine lediglich aus Gründen des Alters erfolgende, unerwünschte Vorauswahl von Probanden zu vermeiden. Denn es war an ein möglicherweise jahrelang unbemerktes Vorbestehen der Stoffwechselstörung bis zur oft zufälligen Diagnosestellung zu denken.

Bei 16 Diabetikern traten auch nach jahrzehntelangem Bestehen des MODY keine diabetestypischen Spätfolgen auf.

Bei sechs Patienten kam es zu schwersten Komplikationen wie proliferativer Retinopathie, Nephropathie und Koma.

Unsere Untersuchungen über die Frage einer möglichen Assoziation des MODY mit einem bestimmten HLA-Muster lieferten keinen positiven Hinweis darauf.

Die Auswertung der Insulinspiegel nach Kohlenhydrataufnahme ergab unabhängig vom Körpergewicht sehr unterschiedliche stimulierte Werte.

Adipositas kam in der beobachteten Familie in geringerem Maße als in der Gesamtbevölkerung vor.

Der Vererbungsmodus schien mit dem autosomal dominanten Muster vereinbar.

Die Studie zeigt die erhebliche klinische Heterogenität des MODY auf.

Gerade die dargestellten möglichen Spätkomplikationen, die zwar seltener als beim Typ-II-Diabetes der Erwachsenen vorkommen, aber, falls vorhanden, doch gravierend sein können, lassen den MODY nicht mehr als uneingeschränkt harmlos erscheinen.

Eine lebenslange Stoffwechselkontrolle ist damit auch MODY-Patienten anzuraten.

VI. Literaturverzeichnis

- (48) BAR R.S., ROTH J.:
Insulin receptor status in disease states of man.
Arch. Intern. Med. 137 (1977), 474 - 481
- (51) BARBOSA J., KING R., GOETZ F.C., NOREEN H., YUNIS E.J.:
HLA in maturity-onset type hyperglycemia in the young.
Arch. Intern. Med. 138 (1978), 90 - 93
- (31) BARBOSA J., RAMSAY R., GOETZ F.C.:
Plasma glucose, insulin, glucagon and growth hormone in
kindreds with maturity-onset type hyperglycemia in
young people.
Ann. Intern. Med. 88 (1978), 595 - 601
- (33) BIGLER R., ADLER S.:
Diabetic nephropathy in a patient with maturity-onset
diabetes of the young.
Arch. Intern. Med. 141 (1981), 791 - 792
- (6) BURKEHOLDER J.C., PICKENS J.C., WOMACK W.N.:
Oral glucose tolerance tests in siblings of children
with diabetes mellitus.
Diabetes 16 (1967), 156 - 160
- (26) CAMMIDGE P.J.:
Diabetes mellitus and heredity.
Brit. Med. J. 2 (1928), 738 - 741
- (38) CLOUTIER M.C., FAJANS S.S.:
Familial patterns of inheritance of diabetes mellitus.
Maturity-onset type diabetes of young people (MODY).
Advanc. Exp. Med. Biol. 119 (1979), 59 - 65
- (19) DESCHAMPS I., LESTRADET H., BONAÏTI C., SCHMID M.,
BUSSON M., BENJAMIN A., MARCELLI-BARGE A., HORS J.:
HLA genotype studies in juvenile insulin-dependent
diabetes.
Diabetologia 19 (1980), 189 - 193
- (53) DESCHAMPS I., LESTRADET H., DEMENAIS F., FEINGOLD N.,
SCHMID M., HORS J.:
A linkage study of HLA and maturity-onset type diabetes
of the young (MODY).
Tissue Antigens 21 (1983), 391 - 396
- (50) FABER O.K., THOMSEN M., BINDER C., PLATZ P., SVEJGAARD
A.:
HLA antigens in an family with maturity-onset type
diabetes mellitus.
Acta Endocrinol. 88 (1978), 329 - 338

- (3) FAJANS S.S., CONN J.W.:
Tolbutamide-induced improvement in carbohydrate tolerance of young people with mild diabetes mellitus.
Diabetes 9 (1960), 83 - 88
- (4) FAJANS S.S., CONN J.W.:
The use of tolbutamide in the treatment of young people with mild diabetes mellitus.
Diabetes 11, Suppl. (1962), 123 - 126
- (5) FAJANS S.S., CONN J.W.:
Prediabetes, subclinical diabetes and latent clinical diabetes: Interpretation, diagnosis and treatment. In: Leibel B.S., Wrenshall G.S. (eds.): On the Nature and Treatment of Diabetes.
Excerpta Medica International Congress Series 84 (1965, Amsterdam), 641 - 656
- (27) FAJANS S.S., FLOYD J.C. Jr., PEK S., CONN J.W.:
The course of asymptomatic diabetes in young people, as determined by levels of blood glucose and plasma insulin.
Trans. Assoc. Am. Physicians 82 (1969), 211 - 224
- (28) FAJANS S.S., FLOYD J.C. Jr., PEK S., CONN J.W.:
Studies on the natural history of asymptomatic diabetes in young people.
Excerpta Medica, International Congress Series 238 (1971), 456 - 464
- (29) FAJANS S.S., TAYLOR C.I., FLOYD J.C. Jr., CONN J.W.:
Some aspects of the natural history of diabetes mellitus.
Excerpta Medica, International Congress Series 312 (1974), 329 - 340
- (44) FAJANS S.S., FLOYD J.C. Jr., TATTERSALL R.B., WILLIAMSON J.R., PEK S., TAYLOR C.I.:
The various faces of diabetes in the young.
Arch. Intern. Med. 136 (1976), 194 - 202
- (37) FAJANS S.S., CLOUTIER M.C., CROWTHER R.L.:
Clinical and etiologic heterogeneity of idiopathic diabetes mellitus.
Diabetes 27 (1978), 1112 - 1125
- (41) GELEHRTER T., DILWORTH V., VALKA B., McDONALD R., SCHORRY E.:
Insulin binding and insulin action in fibroblasts from patients with maturity-onset diabetes of the young.
Diabetes 30 (1981), 940 - 946

- (13) GOLDMANN S. F.:
HLA und Knochenmarktransplantation.
Klin. Pädiat. 193 (1981), 266 - 271
- (14) GOLDMANN S. F.:
Das Haupt-Histokompatibilitätssystem HLA und die
Genetik der Zuckerkrankheit.
Dt. Ärzteblatt 79 (1982), 41 - 44
- (12) HEPP K. D.:
Zur Pathogenese des Diabetes mellitus.
Der Internist 22 (1981), 183 - 186
- (42) JOHANSEN K., LUNDBAER K.:
Plasma-insulin in mild juvenile diabetes.
Lancet 1 (1967), 1257 - 1259
- (43) JOHANSEN K.:
Mild diabetes in young subjects.
Acta Med. Scand. 193 (1973), 22 - 33
- (35) JOHANSEN K., GREGERSEN G.:
A family with dominantly inherited mild juvenile
diabetes.
Acta Med. Scand. 201 (1977), 567 - 570
- (56) JOSLIN E. P., DUBLIN L. I., MARKS H. H.:
Studies in diabetes mellitus.
IV. Etiology. Amer. J. med. Sci. 192 (1936), 9 - 23
- (49) KARAM J. H., GRODSKY G. M., FORSHAM P. H.:
Excessive insulin response to glucose in obese subjects
as measured by immunochemical assay.
Diabetes 12 (1963), 197 - 204
- (10) KEEN H., JARRETT R. J., ALBERTI K. G. M. M.:
Diabetes mellitus. A new look at diagnostic criteria.
Diabetologia 16 (1979), 283 - 285
- (36) KÖBBERLING J., BENGSCHE N., BRÜGGEBOES B., SCHWARCK H.,
TILLIL H., WEBER M.:
The chlorpropamid alcohol flush. Lack of specificity
for familial non-insulin dependent diabetes.
Diabetologia 19 (1980), 359 - 363
- (23) LAMM U., THORSEN I., PETERSEN G. B., JORGENSEN J.,
HENNINGSEN K., BECH B., KISSMEYER-NIELSEN F.:
HLA linkage group.
Ann. Hum. Genet. 38, 383 - 390
- (46) LIVESEY J. H. et al.
Clin. Biochem. 13 (1980), 151 - 155

- (57) MEHNERT H., SEWERING H., REICHENSTEIN W., VOGT H.:
Früherfassung von Diabetikern in München 1967/68.
Dtsch. med. Wschr. 93 (1968), 2044 - 2050

- (1) NATIONAL DIABETES DATA GROUP:
Classification and diagnosis of diabetes mellitus and
other categories of glucose intolerance.
Diabetes 28 (1979), 1039 - 1057

- (25) NELSON P.C., PYKE D.A.:
Genetic diabetes not linked to the HLA locus.
Brit. Med. J. 1 (1976), 196 - 197

- (22) NERUP J., PLATZ P., ORTVED ANDERSON O., CHRISTI M.,
LYNGSOE J., POULSEN J.E., RYDER L.P., NIELSEN L.S.,
THOMSEN M., SVEJGAARD A.:
HLA-antigens and diabetes mellitus.
Lancet 2 (1974), 864 - 866

- (47) OLEFSKY J.M.:
The insulin receptor: Its role in insulin resistance of
obesity and diabetes.
Diabetes 25 (1976), 1155 - 1164

- (39) OLEFSKY J.M., KOLTERMAN O.G.:
Mechanisms of insulin resistance in obesity and
noninsulin-dependent (type II) diabetes.
Amer. J. Med. 70 (1981), 151 - 168

- (54) PANZRAM G., ADOLPH W.:
Ergebnisse einer Populationsstudie über den nicht-
insulinabhängigen Diabetes mellitus im Kindes- und
Jugendalter.
Schweiz. Med. Wschr. 113, 779 - 784

- (45) PILDES R.S.:
Adult-onset diabetes mellitus in childhood.
Metabolism 22 (1973), 307 - 315

- (52) PLATZ P., JAKOBSEN B.K., SVEJGAARD A., THOMSEN B.S.,
JENSEN K.B., HENNINGSEN K., LAMM L.U.:
No evidence for linkage between HLA and maturity-onset
type of diabetes in young people.
Diabetologia 23 (1982), 16 - 18

- (58) PUBLIC HEALTH SERVICE, Publ. Nr. 1168.:
Diabetes source book.
Government Printing Office (1969, Washington)

- (24) RACE R.R., SANGER R.:
Blood groups in man.
Blackwell, Oxford & Edinburgh 1968

- (40) REAVEN G.M., OLEFSKY J.M.:
Relationship between heterogeneity of insulin responses
and insulin resistance in normal subjects and patients
with chemical diabetes.
Diabetologia 13 (1977), 201 - 206
- (2) ROLLO J.:
Cases of the diabetes mellitus.
2nd ed. C. Dilly, In the Poultry, London (1798)
- (20) SACHS J.A., CUDWORTH G., JARAQUEMADA D., GORSUCH A.N.,
FESTENSTEIN H.:
Type I diabetes and the HLA-D locus.
Diabetologia 18 (1980), 141 - 143
- (7) SISK C.W.:
Application of a one-hour glucose tolerance test to
genetic studies of diabetes in children.
Lancet 1 (1968), 262 - 265
- (17) SISK C.W., BURNHAM C.E., STEWART J., McDONALD G.W.:
Comparison of the 50 and 100 g oral glucose tolerance
test.
Diabetes 19 (1970), 852 - 862
- (18) STANDL E.:
Adipositas. In: Zöllner N., Wolfram G.: Stoffwechsel,
Ernährung, Endokrinium.
Springer (1975, Heidelberg), 116 - 140
- (34) STEEL J.M., SHENFIELD G.M., DUNCAN L.J.P.:
Rapid onset of proliferative retinopathy of young
insulin-independent diabetics.
Brit. Med. J. 2 (1976), 852 - 852
- (8) TATTERSALL R.B.:
Mild familial diabetes with dominant inheritance.
Quart. J. Med. 43 (1974), 339 - 357
- (9) TATTERSALL R.B., FAJANS S.S.:
A difference between the inheritance of classical
juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of
young people.
Diabetes 24 (1975), 44 - 53
- (30) TATTERSALL R.B.:
The present status of maturity-onset type diabetes of
young people (MODY). In: Köbberling J., Tattersall R.B.
(Ed.): The genetics of Diabetes mellitus.
Sereno Symposium 47, Academic Press, London - New York
1982

- (15) TERASAKI P. I., McCLELLAND J. D.:
Microdroplet assay of human cytotoxins.
Nature (London) 204 (1964), 998 - 1000

- (16) WERNER C., KLOUDA P. T., CORREA M. C., VASSALLI P.,
JEANNET M.:
Isolation of B and T lymphocytes by nylon fiber
columns.
Tissue Antigens 9 (1977), 227 - 229

- (11) WHO Expert Committee Report on Diabetes mellitus.
Second Report.
Wld. Hlth. Org. techn. Rep. Ser. No. 646 (1980)

- (21) WOLF E., SPENCER K. M., CUDWORTH A. G.:
The genetic susceptibility to Type I (insulin-
dependent) diabetes: analysis of the HLA-DR
association.
Diabetologia 24 (1983), 224 - 230

- (32) ZINECKER S., ROTT H. D.:
Der autosomal dominante, leichte Diabetes des
Jugendalters (MODY).
Klin. Pädiat. 192 (1960), 229 - 234

D a n k s a g u n g

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. F.-D. Goebel möchte ich aufrichtig danken für die Überlassung des Themas sowie für die stete Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. H. S. Fießl, der mir die ganze Zeit hindurch in jeder Frage mit Rat und Tat geduldig zur Seite stand, und so wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beitrug.

Zu danken habe ich auch Herrn Prof. Dr. med. E. D. Albert von der Kinderpoliklinik der Universität München; durch sein Entgegenkommen wurde die Durchführung der Analysen zur Bestimmung der HLA möglich.

Allen Mitarbeitern der befaßten Institute, sowie den zu Rate gezogenen Hausärzten der Probanden sage ich Dank für ihren Einsatz und ihren Beitrag zum Zustandekommen der Arbeit.

Schließlich bin ich allen Angehörigen der untersuchten Familie dafür zu Dank verpflichtet, daß sie sich zum größten Teil zur Mitarbeit bereiterklärte und so manche Unannehmlichkeit auf sich genommen haben.



Mairgünther

Robert H. Mairgünther

L e b e n s l a u f

28.06.1958	Geboren in München als Sohn von Robert Thomas Mairgünther und Ingeborg Juditha Mairgünther, geb. Fanderl
1965 - 1969	Besuch der Volksschule an der Zielstattstraße in München
1969 - 1978	Besuch des Thomas-Mann-Gymnasiums in München
29.06.1978	Allgemeine Hochschulreife
1978 - 1984	Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
1979	Naturwissenschaftliche (zahnärztliche) Vorprüfung
1981	Zahnärztliche Vorprüfung
Sommer 1981	Beginn der vorliegenden Doktorarbeit an der Medizinischen Poliklinik der Universität München
24.02.1984	Approbation als Zahnarzt
01.04.1984 bis 30.06.1985	Stabsarzt der Bundeswehr; als Truppenzahnarzt Leiter einer Zahnstation in Traunstein und Landsberg/Lech
ab 01.07.1985	Assistenzarzt in einer Zahnarztpraxis in München

